UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET PHARMACIE
ANNÉE 1941 – N° 14

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA VITAMINE K.

THESE

présentée et publiquement soutenue
le 11 Juillet 1941
par

TIBI Roger
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 26 Mars 1916 à Tunis (Tunisie)

MEMBRES du Jury :

MM. **LAFFONT** : Professeur de Clinique obstétricale et de Puériculture du 1er. âge. — **Président**

LACROIX : Agrégé (Médecine)
JAHIER : Agrégé (Obstétrique)
SARROUY : Agrégé (Médecine) — **Juges**

Impr. CHARRAS Cens. N° (4347)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542708_0034

UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET PHARMACIE
ANNÉE 1941 — N° 14

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA VITAMINE K.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THESE

présentée et publiquement soutenue
le 11 Juillet 1941
par

TIBI Roger
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 26 Mars 1916 à Tunis (Tunisie)

MEMBRES du Jury :

MM. LAFFONT : Professeur de Clinique obstétricale et de Puériculture du 1er. âge. — **Président**

LACROIX : Agrégé (Médecine)
JAHIER : Agrégé (Obstétrique)
SARROUY : Agrégé (Médecine) — **Juges**

Impr. CHARRAS Cens. N° (4347)

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET PHARMACIE

DOYEN ..... MM. LEBON (O. ✻, ⚕, I. ✿).
DOYEN HONORAIRE ..... LEBLANC (O. ✻, ⚕, I. ✿).
ASSESSEUR ..... CABANES (✻, ⚕, I. ✿)

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⚕, I. ✿).
Histologie et embryologie	BENOIT (A. ✿).
Clinique gynécologique	CABANES (✻, ⚕, I. ✿).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O. ✻, ⚕, I. ✿).
Chimie biologique et médicale	ETTORI (A. ✿).
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I. ✿, ⚷, O. ✻).
Hygiène, hydrologie et climatologie	GIBERTON (A. ✿).
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. ✻, ⚷, I. ✿).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (O. ✻ , ⚕ , I. ✿).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚕, I. ✿).
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ✿).
Pharmacie	MUSSO (✻, I. ✿).
Bactériologie	PINOY (✻, I. ✿).
Clinique psychiatrique	POROT (I. ✿).
Physique médicale	PORTES (✻, ⚕, I. ✿).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées..	RAYNAUD (✻, ⚕, I. ✿).
Anatomie	DE RIBET (✻, ⚕, I. ✿).
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (✻, ⚕, I. ✿).
Clinique ophtalmologique	TOULANT ✻, ✻, A. ✿).
Physiologie	TOURNADE (O. ✻, ⚕, I. ✿).
Médecine légale	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...
Clinique médicale et hygiène infantile ..	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (✻, ⚕, I. ✿). MM. LEBLANC (O. ✻, ⚕, I.✿).
COURRIER (✻, ⚕, I. ✿). WEBER (✻, ⚕, I. ✿).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. HOUEL (✻, ⚕, I. ✿), agrégé perennisé (Obstétrique).
FERRARI (✻, I. ✿), Chirurgie.

AGREGES

Obstétrique	MM. JAHIER.
Médecine	LACROIX (A. ✿). SARROUY (✻, ⚕). THIODET (⚕).
Histologie	KEHL
Chirurgie	CURTILLET. GOINARD. SABADINI (A. ✿).
Anatomie pathologique	N...
Anatomie	N...
Chimie médicale	N...
Histoire naturelle pharmaceutique	ROQUES (I. ✿).
Physiologie	N...
Pharmacie	MONNET.

AGREGES LIBRES

Physiologie	MM. BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER. (I. ✿).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A LA MEMOIRE DE MA SŒUR ALICE

A MA MERE

A MON PERE

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. le Professeur A. LAFFONT

Qui nous a accueilli dans son service et inspiré le sujet de cette thèse.

Pour la sollicitude qu'il nous a toujours témoignée au cours de notre travail à la Maternité, pour les encouragements qu'il nous a donnés, pour son précieux enseignement, nous le prions d'accepter ce faible hommage de notre gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé LACROIX

Que nous remercions de l'intérêt qu'il nous a manifesté en acceptant de faire partie de notre jury.
Témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé JAHIER

En souvenir de son brillant enseignement et de sa bienveillance.
Bien faible témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé SARROUY

Qui a bien voulu s'intéresser à ce travail et accepter de nous juger aujourd'hui.
Hommage de notre vive gratitude.

A Monsieur le Docteur BOURGAREL

Chef du laboratoire de Chimie Biologique de la Maternité.

Qui nous a constamment guidé de ses précieux conseils.

Faible témoignage de notre immense gratitude.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur RATHERY

Monsieur le Professeur P. DUVAL. in memoriam.

Monsieur le Professeur MONDOR

Monsieur le Docteur HALBRON

Monsieur le Professeur PAUL MATHIEU

Monsieur le Professeur BERNARD CUNEO

Monsieur le Professeur CROUZON. in memoriam.

Monsieur le Professeur TERRIEN. in memoriam.

Monsieur le Professeur JEAN TROISIER

À MES MAITRES DES HOPITAUX ET DE
LA FACULTE D'ALGER

Je dédie cette thèse.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA VITAMINE K.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA VITAMINE K.

La vitamine K est la vitamine de coagulation du sang. Sa carence se manifeste chez le jeune Poulet par des hémorragies et un gros retard de la coagulation du sang, phénomènes en corrélation avec un abaissement du taux de la prothrombine au-dessous de la normale.

Substance liposoluble, de structure quinonique, la vitamine K est largement répandue dans la nature.

Ce sont les végétaux qui en fournissent la majeure partie, principalement la luzerne (Alfalfa). On la rencontre également en grande quantité dans le foie de Porc.

Fait remarquable, cette nouvelle vitamine constitue également un produit de l'activité de certaines bactéries, en particulier des bactéries intestinales. C'est à cette élaboration microbienne que l'on doit attribuer d'une part, l'action antihémorragique de l'extrait de chair de poisson putréfié, et de l'autre, la difficulté de produire une avitaminose K chez l'animal adulte par les seuls moyens diététiques. Cette synthèse de la vitamine K dans le tube digestif explique également la relative rareté du syndrome hémorragique de carence chez l'homme. Toutefois, ce syndrome s'observe dans deux cas bien définis : chez le nouveau-né, les tout premiers jours de la vie

alors que l'activité microbienne intestinale est presque nulle, et d'autre part, dans les ictères par rétention où l'absorption de la vitamine, substance liposoluble, est défectueuse en raison de l'absence de bile dans le tractus digestif.

Historique

Historique

Les accoucheurs connaissent en effet depuis longtemps ces hémorragies d'une abondance extrême qui surviennent chez le nourrisson dans les huit premiers jours de la vie. La syphilis, les infections ne se retrouvaient pas toujours à l'origine de ce syndrome.

Les chirurgiens aussi voyaient souvent leurs malades, atteints d'ictère par rétention, emportés par de sévères hémorragies, après l'ablation d'un calcul, une dérivation, ou une simple cholécystostomie. Les temps de coagulation et de saignement souvent trouvés normaux avant l'intervention rendaient la nature de ces accidents encore plus mystérieuse.

C'est à DAM de Copenhague que revient le mérite d'avoir le premier attiré l'attention sur l'existence d'un facteur alimentaire de coagulation.

C'est en Amérique surtout que le nombreux travaux sont venus, au cours de ces dernières années, jeter une vive lumière sur la pathogénie de ces syndromes cliniques.

Les premières études de DAM (40), (41) avaient pour but de rechercher le cholestérol, en dehors de tout apport alimentaire chez les jeunes Poulets. En soumettant ces animaux à un régime privé de graisses, il avait observé, au bout d'un certain temps, l'apparition d'hémorragies cutanées, muqueuses et viscérales.

Presque au même moment, HORVATH (35) en Amérique constate un retard de la coagulation chez les jeunes Poulets nourris de graines de soja germées.

En 1931, MAC FARLANE et ses collaborateurs (103), cherchant à établir les besoins de ces animaux en vitamines liposolubles, produisent le même état hémorragiques que celui décrit par DAM.

Il faut arriver en 1934 pour voir apparaître la notion de vitamine de coagulation. DAM et SCHONHEYDER (a), (15), (16) découvrent en effet que cette maladie hémorragique, semblable au scorbut par certains côtés, se constitue malgré un régime parfaitement équilibré, renfermant toutes les vitamines connues, mais privé d'un facteur inconnu liposoluble. Ce facteur existe dans le foie de Porc, le chènevis, les feuilles vertes des céréales et dans les légumes verts. Différent des vitamines A, D, E dont l'action sur la maladie hémorragique est nulle, DAM l'appelle vitamine de « Koagulation » ou vitamine K. Au cours de leur expérimentation, les auteurs danois constatent l'efficacité de certains légumes verts (épinards), de certaines céréales et graines, alors que d'autres plantes sont impuissantes à guérir ou prévenir cette diathèse hémorragique. Le riz non poli, les graines de tournesol, le blé et le seigle sont dépourvus de presque toute action. Par contre le chou, les feuilles de noisetier et d'églantier, les tomates, les navets, les pommes de terre contiennent des quantités moyennes de vitamine K.

Dans le règne animal, c'est le foie de Porc, dans sa portion non saponifiable, qui constitue l'une des sources les plus riches. Il est à remarquer que l'huile

---

(a) - A deficiency disease in chicks resembling scurvy (DAM). Biochem. J. 28 : 1355, July '34.

de foie de morue ne renferme pratiquement pas de vitamine antihémorragique.

DAM définit alors l'unité de vitamine K à partir d'une préparation spéciale d'épinards desséchés à laquelle il attribue la valeur de 500 unités par gramme. L'unité correspond à 2 milligrammes de produit. C'est la quantité nécessaire, par gramme de poids corporel, pour rendre normal en trois jours le temps de coagulation d'un poulet en état d'avitaminose prononcée.

Ces travaux sont confirmés en Amérique (1935) par ALMQUIST, (114), (156) qui découvre la source la plus riche en facteur antihémorragique : la luzerne (encore appelée alfalfa dans certaines régions des Etats-Unis). L'extrait éthéré de feuilles d'alfalfa, d'une haute concentration vitaminique, guérit rapidement la dyscrasie hémorragique des jeunes Poulets.

Quelques temps après, DAM, SCHONHEYDER et TAGE-HANSEN (203, (236) montrent, toujours chez ces animaux, qu'au bout de trois semaines environ d'un régime fortement carencé en vitamine K, se produit une forte chute de la prothrombine sanguine.

A. J. QUICK (53) constate à son tour que l'hypoprothrombinémie commence à se développer dès le quatrième jour après l'institution du régime carencé et tombe à moins de dix pour cent de la normale en une vingtaine de jours. Il suffit d'ajouter deux pour cent d'alfalfa au régime pour assister à une rapide réascension du taux de la prothrombine. De ces travaux, il est facile de conclure que la vitamine K est nécessaire à la formation de la prothrombine par l'organisme. Comme nous le verrons, c'est le foie qui a la charge de cette synthèse.

Par ailleurs, dès 1935, QUICK (239) grâce à une méthode personnelle de détermination, avait constaté que les ictères par rétention s'accompagnent d'insuffisance en prothrombine. De là à songer à un traitement par la vitamine K, il n'y avait qu'un pas à franchir. SMITH, WARNER et BRINKHOUS (33), (29), (197), (201) utilisent les premiers la vitamine K dans ce but en 1938 ; en même temps qu'ils pratiquent des expériences sur des Chiens porteurs de fistule biliaire. Presque au même moment, BUTT, SNELL et OSTERBERG (80), (243), (285) procèdent aux mêmes essais qui se révèlent concluants.

Pendant ce temps l'étude chimique de la vitamine faisait de rapides progrès. En 1937, ALMQUIST (36), (67), (13), (212) isole un hydrocarbude cristalisé de haute valeur antihémorragique. Un an après, il constate que les bactéries sont capables d'effectuer la synthèse de la vitamine K. (245). THAYER et DOISY (134) à leur tour arrivent à obtenir une substance cristallisée, très efficace cliniquement, toujours à partir des feuilles d'alfalfa. LICHTMAN et CHAMBERS (219) également pratiquent, à partir de l'huile de foie de porc, l'extraction d'un stérol possédant une action semblable à celle de la vitamine K. Enfin, en 1939, ALMQUIST et KLOSE, BUTT, SNELL et OSTERBERG (167), ANSBACHER et FERNHOLZ (267) montrent que le phtiocol, isolé en 1933 par ANDERSON et NEWMAN (39) du Bacille de Koch, possède des propriétés antihémorragiques.

La constitution de cette nouvelle substance, qui est la 2-méthyl-3-hydroxy-1,4-naphtoquinone, amène ANSBACHER et ses collaborateurs (5), (7) THAYER et MAC CORQUODALE (178) à utiliser la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone, considérée à ce jour comme l'un

des plus puissants dérivés de la vitamine K. Sa synthèse, assez simple, permet actuellement de trouver facilement ce produit dans le commerce. (K. Thrombyl du Dr. ROUSSEL en France).

En même temps que nos connaissances sur la nature de la vitamine K se faisaient plus précises, son utilisation s'étendait chaque jour davantage sur le terrain clinique. BURCH et MEADE (133) se servent de vitamine K pour traiter les hémorragies récidivantes de la rétine. WADDELL et GUERRY (177) constatent son efficacité lorsqu'ils essayent de ramener la prothrombine et le temps de coagulation à leurs valeurs normales chez le nouveau-né.

Dans le domaine vétérinaire, l'étude de la vitamine K porte encore ses fruits. La maladie hémorragique des bovidés qui s'accompagne, elle aussi, d'une chute de la prothrombine sanguine (RODERICK (165), (185) est justiciable d'un traitement tout indiqué : une alimentation à base de luzerne ou alfalfa dont la richesse en vitamine K a permis de si rapides progrès.

Le phénomène de la coagulation du sang

Le phénomène de la coagulation du sang

Nous venons de voir que c'est essentiellement à un trouble de la coagulation du sang que sont liées les manifestations cliniques et expérimentales de l'avitaminose K. Aussi nous paraît-il indispensable, avant de poursuivre notre étude, de rappeler dans ses grandes lignes le mécanisme fondamental de la coagulation, tel que nous le connaissons à l'heure actuelle. Le sang circulant chez l'homme ou l'animal normal est parfaitement liquide. Sorti des vaisseaux, il se prend en une masse gélatineuse solide ; il se coagule. Au bout d'un certain temps cette masse ou caillot se rétracte en exsudant un liquide, le sérum sanguin. En effet, si l'on recueille, par ponction artérielle ou veineuse, du sang dans un tube de verre, on constate tout d'abord que ce sang demeure liquide. Puis, il se solidifie à sa périphérie, là où il est en contact avec la paroi du tube, tandis que la partie centrale est toujours liquide. Le centre se solidifie à son tour progressivement, de sorte qu'au bout de cinq à huit min. l'on peut retourner le tube sans qu'aucun liquide ne s'écoule plus. Dans certains cas, une partie des globules rouges tombe rapidement dans le fond du tube et, à la fin de la coagulation, on peut observer au niveau du caillot une partie inférieure rouge et une partie supérieure plus ou moins blanche, dépourvue d'érythrocytes. A ce type de coagulation on a donné le nom de coagulation plasmatique. Dans les heures qui suivent la prise en masse

du sang recueilli se produit la rétraction du caillot. Elle se fait au bout d'un temps variable, une demi-heure à plusieurs heures et davantage suivant la température, la vitesse de rétraction étant maxima à 37°

La coagulation résulte essentiellement de la transformation de la partie liquide du sang, le plasma, en deux éléments : l'un solide, la fibrine qui emprisonne les globules rouges dans les mailles de son réseau, l'autre liquide, le sérum.

La fibrine dérive d'une substance extrêmement labile qui existe à l'état dissous dans le plasma, le fibrinogène. C'est une protéine élaborée par le foie, qui coagule à 56° C. Sous l'influence d'une enzyme, la thrombine ou fibrin-ferment, le fibrinogène possède la propriété fondamentale de passer de l'état de solution colloïdale à l'état de gel insoluble. Dans ce processus, la fibrine s'organise en fines aiguilles enchevêtrées qui forment barrière aux éléments cellulaires du sang. A la pointe de ces filaments se fixent les plaquettes dont l'un des rôles est de provoquer la réduction de la masse de fibrine, c'est-à-dire la rétraction du caillot, et d'augmenter l'adhérence de ce caillot aux surfaces adjacentes. Le fibrinogène ne se trouve pas seulement dans le plasma ; on le rencontre aussi dans la lymphe, les exsudats et les transsudats. La coagulation apparaît donc comme une réaction en deux temps ; un premier temps : production de l'enzyme coagulante thrombine), un deuxième temps : action de cette enzyme sur le fibrinogène.

La thrombine ne se constitue qu'après la sortie du sang des vaisseaux. Substance complexe, elle dérive aussi d'un produit fourni par le foie et qu'on a appelé

thrombogène ou prothrombine. La prothrombine se rencontre exclusivement dans le plasma. Etroitement liée à la globuline du sérum, elle est de nature à peu près inconnue. La chaleur à 60° détruit son activité.

Aussi l'assimile-t-on à un pro-ferment. Certains agents d'adsorption, comme l'hydroxyde de magnésium, permettent de la séparer du plasma. Fait essentiel, la prothrombine existe dans le sang à un taux constant. Elle s'y trouve, de plus, en quantités qui dépassent largement les besoins physiologiques. L'organisme supporte aisément la perte des quatre cinquièmes de la prothrombine, avant de réagir par une prolongation appréciable du temps de coagulation. (QUICK, STANLEY BROWN, BANCROFT (239)). Et, cliniquement, il est facile de constater que les hémorragies sévères ne surviennent généralement qu'avec des taux de prothrombine inférieurs à vingt pour cent de la normale.

C'est sous l'action d'un autre ferment que la prothrombine se transforme en thrombine. Il s'agit d'une substance intra-cellulaire largement répandue dans l'organisme et à laquelle on a donné le nom de thrombokinase ou thromboplastine. Dans le sang elle est fournie par les plaquettes et peut-être aussi par les cocytes. Parmi les tissus, ce sont les poumons, le thymus et surtout le cerveau qui en renferment le plus.

La thromboplastine ne se trouve pas à l'état libre dans le sang ; elle se libère toutefois lorsque surviennent des lésions ou des traumatismes cellulaires.

Dans le sang que l'on vient de recueillir par ponction veineuse, cette libération se fait uniquement à partir des plaquettes, libération assez lente, car si l'on ajoute à ce sang une goutte d'une solution active de

thromboplastine, on réduit le temps de coagulation de 4 à 8 minutes à moins de 20 secondes. La thromboplastine n'est pas détruite par la chaleur ; son activité disparaît cependant par oxydation, peut-être en raison de la présence de lipides non saturés dans sa molécule.

Cette action de la thromboplastine sur la prothrombine est étroitement liée à la présence de l'ion Calcium dans le sang. Il suffit en effet de précipiter, d'immobiliser le calcium par l'addition d'oxalates ou de citrates pour maintenir le sang indéfiniment liquide. Le calcium semble jouer un rôle essentiel dans la lyse des plaquettes, dont l'intégrité a été remarquée depuis longtemps dans le sang décalcifié. Enfin, pour QUICK, le calcium concourt à la stabilité de la prothrombine. Il est en effet à peu près généralement reconnu (RHOADS et PANZER (192), OSTERBERG, HOVIG et ZIEGLER (193), QUICK, (208) que dans le sang conservé, sang oxalaté, gardé à la glacière, la prothrombine diminue de moitié en vingt-quatre heures.

La thrombine une fois formée, l'action des sels de chaux n'est plus nécessaire et le ferment agit directement sur le fibrinogène pour le transformer en fibrine.

Deux formules peuvent résumer le mécanisme de la coagulation :

1) Prothrombine + Calcium + Thromboplastine = Thrombine.

2) Fibrinogène + Thrombine = Fibrine.

Il est évident que l'absence ou la diminution de l'un des quatre facteurs essentiels de la coagulation :

prothrombine, calcium, thromboplastine ou fibrinogène, va entraîner des troubles hémorragiques plus ou moins graves.

C'est à l'insuffisance en prothrombine qu'il faut attribuer la diathèse hémorragique de l'avitaminose K. Le foie, en effet, ne peut effectuer la synthèse de la prothrombine en l'absence de la vitamine K. L'étude physiologique de cette exhormone le démontre amplement. Avant de l'aborder, il est intéressant de préciser sa nature chimique.

La nature chimique de la Vitamine K.

La nature chimique de la Vitamine K.

C'est grâce à l'étude des extraits des substances naturelles, peu à peu purifiés, que l'on est arrivé à préciser la nature chimique de la vitamine K. La première préparation utilisée dérivait d'épinards secs (DAM). Son activité était assez grande puisque deux grammes, soit mille unités, suffisaient pour guérir un animal de 333 grammes, en état d'avitaminose prononcée. Mais les progrès les plus considérables sont dûs à la purification de l'extrait hexanique d'alfalta (ALMQUIST), (212). Cette purification se fait en quatre étapes. Ayant tout d'abord constaté la perte de presque toute l'activité antihémorragique de cet extrait après saponification ou traitement par les alcalis en solution alcoolique, ALMQUIST évite ce stade en utilisant un adsorbant : l'oxyde de magnésium activé. Il se débarrasse ensuite du carotène et de la xanthophylle à l'aide de charbon activé. Le produit obtenu était concentré et libéré des graisses et des stérols par congélations fractionnées. Enfin, après une dernière étape (Traitement à l'alcool méthylique et nouvelles congélations fractionnées) il obtient deux centimètres cubes d'une huile rougeâtre, fortement concentrée en vitamine antihémorragique, puisque 2 mgr. par kilogramme de poids corporel, suffisent à prévenir tout accident chez l'animal. Cette huile était soluble dans les solvants organiques, très peu dans l'eau ou le mélange alcool-eau à 50%. Relativement stable à la chaleur et à la lumière, elle conservait son efficacité après exposition pendant 24 heures à la chaleur à 120° ou à la lumière d'une lampe élec-

trique de 500 watts placée à 8 centimètres de distance.

Au cours de cette étude chimique de la vitamine, un nouveau pas est franchi avec l'obtention de produits cristallisés, toujours à partir des feuilles d'alfalfa. (ALMQUIST (13), THAYER, DOISY, (134). C'est un hydrocarbure non saturé, de poids moléculaire élevé, qui est isolé en premier. (ALMQUIST). Cette substance incolore, liposoluble, résistant à la chaleur, était rapidement détruite par les alcalis ou à la lumière solaire. Elle contenait peu d'azote, mais pas de soufre, ni de phosphore.

La synthèse des quinones constitue enfin la dernière étape de cette évolution. MCKEE, BINKLEY, MAC CORQUODALE, THAYER et DOISY (136), (137) ont le mérite d'avoir isolé deux substances, les vitamines K1 et K2. La première, la plus active, provenait de l'alfalfa ; la deuxième, moins efficace, dérivait de la chair de poisson putréfié. Leur structure chimique, presque identique, comportait un noyau 1,4-naphtoquinone, avec quelques diférences dans les chaînes latérales. Or, on connaissait déjà un pigment, isolé par ANDERSON et NEWMAN (39) du Bacille de Koch. Ce pigment, de synthèse facile, était le phtiocol ou 2-méthyl - 3-hydroxy-1,4-naphtoquinone. Les propriétés antihémorragiques puissantes (ALMQUIST, KLOSE) de ce corps le font utiliser rapidement en clinique humaine. Les résultats sont concluants. (SMITH, ZIFFREN, OWEN et HOFFMAN, BUTT, SNELL et OSTERBERG). Les doses employées sont de 100 mgr. per os ou de 25 à 50 mgr. par voie intra-veineuse.

Rapidement un grand nombre de dérivés synthétiques possédant un noyau quinonique sont expérimentés chez l'homme. La 2,3-dialkyl-1,4-naphtoqui-

none se révèle très active ainsi que la 2,3-diméthyl-1,4-naphtoquinone. La 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone, par contre, se montre moins efficace que le phtiocol. D'où l'idée que l'activité antihémorragique repose sur le groupement méthyle. La 2 - méthyl - 1,4 - naphtoquinone (ANSBACHER et FERNHOLZ, THAYER, MAC CORQUODALE et leurs collaborateurs) apparaît d'emblée comme le plus puissant des corps substiués à la vitamine K. Son activité est à peu près égale, pour certains auteurs, à celle de la vitamine K1. (THAYER et DOISY). Facilement obtenue à l'état pur, elle possède un point de fusion défini et une certaine stabilité.

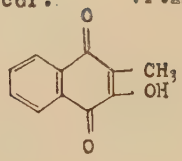
La constitution des vitamines K1 et K2 est enfin établie (MCKEE, BINKLEY, CHENEY, THAYER, DOISY, MAC CORQUODALE et HALCOMB (58), (59).

La vitamine K1 serait la 2-méthyl-3-phytyl-1,4-naphtoquinone. La vitamine K2, 2,3 disubstituée naphtoquinone, présente six doubles liaisons dans sa chaîne latérale la plus longue.

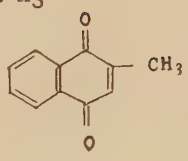
Tous ces corps se sont cependant révélés moins efficaces à prévenir ou guérir la diathèse hémorragique de l'avitaminose K que la vitamine pure naturelle dont la constitution vient d'être précisée par DAM, KARRER et leurs collaborateurs (14), (138). Ces auteurs ont obtenu à partir de l'alfalfa une huile, de couleur jaune clair, composée de carbone, d'hydrogène et d'oxygène Elle ne contient pas d'azote. L'analyse élémentaire a révélé la présence de deux atomes d'oxygène dans la molécule, ainsi qu'une proportion de 82,2% de Carbone et 10,7% d'Hydrogène. Cette vitamine K pure renfermerait 20.10^6 unités DAM par gramme.

Nous venons de le voir, l'étude de la structure chi-

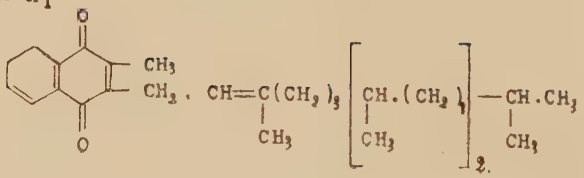
Phtiocol.



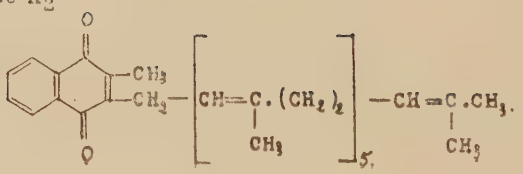
Vitamine K_3



Vitamine K_1



Vitamine K_2



mique de la vitamine K, l'expérimentation biologique ont mené à la découverte de plusieurs naphtoquinones simples possédant les propriétés antihémorragiques de cette vitamine. Mais de toutes ces préparations, il en est une, nous l'avons déjà signalé, qui mérite une attention particulière : la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone, encore appelée Vitamine K3. En raison de sa synthèse assez simple, de son efficacité infiniment plus grande que celle des autres dérivés de la vitamine K1 (ANSBACHER et d'autres auteurs), elle a été très vite utilisée en clinique. Actuellement, on la trouve en abondance dans le commerce en Amérique, en Suisse et en France. (K. Thrombyl). Il a été amplement démontré que c'est le groupement méthyle, en position 3, qui lui donne presque toute son efficacité. Il s'agit d'une substance cristallisée, de couleur jaune clair, soluble dans l'huile, beaucoup moins dans l'eau chaude : un milligramme dans 10 cc d'eau (solution colloïdale). Certains auteurs l'ont utilisée en solution dans le bisulfite de sodium. En solution aqueuse, elle perd lentement son efficacité lorsqu'elle est exposée à la lumière, mais la garde pendant plusieurs jours dans l'obscurité à la glacière. FIESER et ses collaborateurs pratiquent simplement la synthèse de la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone (65).

« A une solution de 50 gr. d'anhydride chromique « dans 35 cc. d'eau et diluée avec 35 cc. d'acide acé- « tique glacial, on ajoute une solution de 14,2 gr. de « B-méthyl naphtalène dans 150 cc. d'acide acétique « glacial. Pendant ce temps, on agite avec un ther- « momètre. La température peut s'élever jusqu'à 60°; « elle doit être maintenue à ce niveau, par réfrigéra- « tion, si elle tend à le dépasser. Cette opération de- « mande dix minutes. Quand la température com-

« mence à tomber spontanément, la solution est « chauffée au bain-marie à 85-90° pendant une heu- « re, pour compléter l'oxydation, et diluée avec en- « viron 500 cc. d'eau. Après agitation de quelques « minutes, la quinone jaune précipitée est déposée « dans un filtre de BUCHNER et lavée parfaitement « avec de l'eau. La substance obtenue, encore hu- « mide, se cristallise à partir de 40 cc. de méthanol « (sans filtrer), donnant 6,5 à 7,3 gr. (38 à 42%) de « 2-méthyl-1,4-naphtoquinone. Si la quinone doit ser- « vir à des travaux biologiques, elle doit être recris- « tallisée de nouveau. »

L'un des avantages remarquables de la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone est son absence de toxicité, au moins aux doses employées en clinique humaine. Certains auteurs ont étudié cette toxicité chez l'animal. MOLITOR et ROBINSON (163) expérimentant sur la Souris, le Rat et le jeune Poulet, ont constaté l'existence d'une marge de sûreté très étendue entre les doses toxiques et les doses thérapeutiques. Des quantités aussi considérables que 500 milligrammes par kilogramme se montraient toxiques. A 350 mgr. par kg. ils constataient seulement, une forte chute du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine. Par contre, rien ne survenait, lorsqu'ils administraient la vitamine K naturelle, quelles que fussent les doses employées Chez l'homme, les doses moyennes administrées per os n'ont jamais produit d'effet toxique. KOLLER (268) a cependant décrit des nausées et des vomissements ; encore faut-il ajouter que ces incidents ont suivi l'ingestion de doses assez considérables : 3 mgr. par kg. de poids corporel. De telles doses dépassent largement les quantités utiles. Les doses moyennes habituelles sont de 1 à 5 mgr. par

jour, par voie orale ou intra-musculaire, et il est rare que l'on soit forcé d'administrer de la vitamine plus d'une dizaine de jours. RHOADS et FLIEGELMAN (272) administrant jusqu'à 0,5 mgr. par kg. de poids corporel et par jour, n'ont observé aucune réaction toxique.

Ce n'est pas seulement per os ou en injections intra-musculaires que la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone a été prescrite La voie intraveineuse a été également utilisée. Elle nécessite une solution non huileuse. NORCROSS et MAC FARLAND (132) ont obtenu d'excellents résultats avec une solution de 1 mgr. dans 10 cc. d'eau tiède. PONCHER et KATO (264), chez le nouveau-né, ont utilisé une solution dans du bisulfite de sodium. Ils ont aussi injecté, par voie intra-veineuse, un dérivé comportant le groupement méthyle en position 2, mais soluble dans l'eau : le 2-méthyl-4-aminonaphtolhydrochloride ou vitamine K5 .

L'expérimentation biologique de la Vitamine K.

L'expérimentation biologique de la Vitamine K.

Cette évolution de nos connaissances sur la nature chimique de la vitamine K s'est faite en étroite collaboration avec l'expérimentation biologique.

La méthode d'expérimentation essentielle est la suivante, appliquée par DAM (15), (236) à la recherche de la vitamine K dans les principaux végétaux et autres substances alimentaires. Cet auteur estimait la teneur en vitamine de ces substances par l'intensité plus ou moins grande de leur activité antihémorragique. Il appréciait cette activité en soumettant de jeunes Poulets à un régime carencé. Le syndrome hémorragique une fois apparu, il ajoutait à ce régime les produits qu'il voulait étudier, en quantités plus ou moins grandes.

Trois régimes lui servaient de base, les régimes : 60, 111 et 124.

De ces expériences découlaient les constatations suivantes :

Certaines céréales et graines préviennent l'apparition de la maladie hémorragique, alors que d'autres sont pratiquement dépourvues de toute activité. Le chènevis est très riche en vitamine K, par contre le riz non poli, les graines de tournesol, le blé et le seigle sont à peu près inefficaces. Certains végétaux, la tomate, le chou, l'écorce d'orange possèdent une certaine action sur la maladie. Parmi les produits animaux expérimentés, le foie de Porc s'est révélé, sans conteste, la source la plus riche. La cervelle de Veau,

REGIME 60		REGIME 111		REGIME 124	
Caséine	20	Caséine	20	Extrait éthéré de foie de porc	20
Vitamine A		Vitamine A			
Levure de bière sèche	15	Levure de bière sèche	40	Levure de bière sèche	15
Sels	2,7	Sels	0,85	Sels	2,7
Sucre	62,30	Sucre	36,45	Sucre	62,3
	100.00		100.00		100.00
Huile de foie de morue	4	Huile de foie de morue	4	Huile de foie de morue	4

le poumon de Bœuf, le muscle se sont montrés très pauvres en vitamine K. Le rein de Bœuf, les surrénales, le thymus de Veau n'en renfermaient que médiocrement. Le jaune d'œuf enfin, administré en quantités assez grandes, semblait doué d'une réelle efficacité. Ajoutons encore que de très larges doses de vitamines A et D ne pouvaient, en aucune façon, prévenir l'apparition des hémorragies.

En employant la même méthode d'expérimentation, ALMQUIST devait montrer la puissante activité antihémorragique de l'extrait éthéré d'alfalfa. Il procédait de la même façon, aux essais qui lui ont permis d'arriver à une purification très poussée de l'extrait hexanique de luzerne. Le régime de base utilisé était le suivant :

Extrait éthéré de chair de poisson ..	17,5
Extrait éthéré de levure de bière ..	7,5
Poudre de riz poli	73
NaCl + petites quantités de sulfates de cuivre et de fer	1
Huile de foie de morue	1
	100.0

Avec ce régime, la maladie hémorragique se développait en deux semaines ; la mort survenait en quatre semaines.

De cette étude, nous pouvons donc conclure que l'apport alimentaire en vitamine K peut être assez abondant. Il n'est pourtant pas le seul. A côté de cet apport exogène existe un apport endogène, fourni par l'activité bactérienne dans le tube digestif. La découverte de l'existence de la vitamine K dans la chair de poisson putréfié permet en effet à ALMQUIST (245) de conclure que les bactéries effectuent la synthèse

de cette vitamine Cet auteur arrive même à isoler, du poisson putréfié, un microorganisme ressemblant au bacillus cereus et capable de produire d'énormes quantités de vitamine K. La vitamine se retrouve également dans de nombreux germes, entre autres : Staphylococcus Aureus, Escherichia Coli, Bacillus Subtilis.

PHYSIOLOGIE ET PHYSIO-PATHOLOGIE DE LA VITAMINE K.

Une fois dans le tractus intestinal, la vitamine K va être assimilée par l'organisme et devenir l'un des facteurs essentiels de la coagulation du sang. De quelle façon, par quel mécanisme ? Ce sont surtout le recherches expérimentales et cliniques des auteurs américains qui l'ont établi.

L'absorption de la vitamine K dans le tube digestif se fait principalement au niveau de la portion terminale de l'intestin. Il s'agit là d'un fait qui domine la physio-pathologie de l'avitaminose K. Que cette absorption devienne défectueuse et des hémorragies se développeront quelle que soit l'importance de l'apport vitaminique alimentaire ou microbien, exogène ou endogène. Sans aucun doute, cette absorption intestinale, surtout importante chez les mammifères, va dépendre de l'état même du tube digestif, de l'état de ses muqueuses. Aussi verrons-nous surgir l'avitaminose K et la chute de la prothrombinémie dans la sprue, la polypose intestinale, la colite ulcéreuse chronique, les fistules gastro-coliques et même les dérivations chirurgicales étendues. (CLARK, DIXON, BUTT et SNELL, (73).

Il existe cependant un autre facteur, non moins ca-

pital, de l'absorption de la vitamine par le tractus intestinal. La bile constitue ce facteur essentiel. Nous avons vu que la vitamine K est une substance liposoluble, et ce caractère chimique va prendre une importance de premier plan. Comme toutes les substances liposolubles, la vitamine exige, pour être assimilée par l'intestin, l'aide de la bile. Que, pour une raison ou pour une autre, le cours de la bile vienne à être dévié de ses voies naturelles, des hémorragies pourront survenir. On sait de longue date que les Chiens porteurs de fistules biliaires présentent souvent des hémorragies. HAWKINS et BRINKHOUS (200) découvrent le fait qui va éclairer la nature de ces hémorragies. Chez ces animaux, la prothrombine est fortement diminuée dans le sang. Plus récemment, GREAVES et SCHMIDT (148), (149) provoquent cette chute de la prothrombinémie en liant les canaux biliaires ou en pratiquant une fistule. Sous l'action de doses massives de vitamine K ou de sels biliaires tout simplement, le taux de prothrombine remonte rapidement à son niveau normal. Ces travaux sont venus confirmer l'hypothèse première de QUICK qui attribuait la non absorption de la vitamine K et par suite l'abaissement de la prothrombinémie à l'absence de bile dans l'intestin. Cet auteur avait en effet montré dès 1935 que dans certains ictères existe une sévère diminution de la prothrombine. (239). Et l'on sait, en clinique, la fréquence des hémorragies au cours des sténoses mécaniques des voies biliaires.

Dans la genèse de ces hémorragies, la non absorption de la vitamine K n'intervient pas seule. Il faut faire une part à l'état du foie. Cet organe joue un rôle primordial. C'est, en effet, grâce à la vitamine K qu'il effectue la synthèse de la prothrombine. Lors

des atteintes sévères du foie, en particulier, dans l'atrophie jaune aiguë, les hémorragies font partie du tableau clinique On incriminait généralement, à l'origine de cette diathèse hémorragique, la forte diminution du fibrinogène qui est constante dans ces affections. Les travaux de ces dernières années permettent de penser autrement. SMITH, WARNER et BRINKHOUS (197), après avoir soumis pendant longtemps un Chien à l'anesthésie chloroformique, ont constaté une chute considérable de la prothrombinémie, chute bien plus prononcée que la dimnution du fibrinogène. Au cours d'expériences analogues QUICK réduit la prothrombine à moins de cinq pour cent de la normale. Warner, à son tour, pratiquant l'hépatectomie partielle chez le Chien (173) trouve les mêmes taux. L'hépatectomie totale (WARREN et RHOADS) amène la disparition rapide de la prothrombine du plasma.

De tous ces travaux, une conclusion s'impose : le foie joue un rôle essentiel dans la production de la prothrombine. C'est la faible prothrombinémie, dans les lésions étendues du parenchyme hépatique, qui constitue la cause des hémorragies.

Cet effet des lésions hépatiques prend une grande signification dans l'ictère par rétention. Les malades, atteints d'obstruction des voies biliaires et dont la prothrombinémie est basse, ne répondent pas de la même manière à l'administration de vitamine K. Alars que chez les uns, le taux de la prothrombine se relève rapidement, chez d'autres, il reste anormalement bas, malgré l'adjonction de sels biliaires à la vitamine. Un apport suffisant, une absorption normale ne constituent donc pas les seuls facteurs d'utilisation de la vitamine par l'organisme. Si la cellule

hépatique est lésée, au moins fonctionnellement, l'assimilation ne se fait plus.

Nous pouvons donc dire, avec QUICK, que le foie transforme la vitamine K en prothrombine, que cette synthèse de la prothrombine ne se fait plus ou presque, malgré l'ingestion de quantités suffisantes de vitamine, lorsque la fonction hépatique est sévèrement troublée. Cette atteinte de la cellule hépatique existe plus ou moins chez l'ictérique et à l'origine de la faible prothrombinémie, il faut incriminer, avec l'absorption déficiente, un défaut d'utilisation de la vitamine par le foie.

Ce rôle du foie vient d'être confirmé par BOLLMAN, BUTT et SNELL (141). L'étude de leurs travaux nous permettra d'exposer quelques considérations anatomo-pathologiques intéressantes. Ces auteurs ont choisi comme animal d'expérience le Rat blanc mâle, pesant 200 grammes environ. Le régime de base mixte était le suivant :

Viande maigre :	44
Farine de biscuit :	44
Lard :	8
Sel :	4
	100

+ Vitamines.

Chaque Rat normal ingérait 20 gr. de ce régime par jour. Les animaux étaient placés dans des cages individuelles ; les aliments non ingérés étaient repesés.

Pour étudier l'action des sucres, des graisses ou des matières protéiques, les expérimentateurs utilisaient les régimes suivants : Régime hydrocarboné ;

10 gr. du régime mixte + 7 gr. de farine de biscuit. Régime protéinique : 10 gr. du régime mixte + 10 gr. de viande maigre. Régime lipidique : 10 gr. du régime mixte + 3 gr. de lard. Toutes ces quantités sont isocaloriques. Les Rats étaient exposés, dans des cages closes, à des vapeurs de tétrachlorure de carbone, pendant 30 minutes, 3 fois pas semaine. (1 cc. de tétrachlorure de carbone était évaporé dans 10 litres d'air qui passaient à travers la cage en une minute). Après l'expérience, les Rats revenaient rapidement à la vie, lorsqu'on les remettait à l'air libre. Peu de temps avant la mort, se produisaient des hémorragies intestinales qu'extériorisaient des selles goudronnées et des signes d'anémie. A ce moment, la prothrombine tombait à moins de trente pour cent ; le temps de coagulation du sang était fortement prolongé. L'addition de vitamine K (1.000 à 5.000 unités DAM chaque jour) au régime n'avait aucune influence sur la durée de survie des Rats exposés aux vapeurs toxiques. Il en était de même pour la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone. A l'autopsie, on ne constatait aucune lésion évidente des gros vaisseaux, mais, par contre, des suffusions hémorragiques des muqueuses. Chez quelques animaux, ces suffusions de sang affectaient tout le tube digestif, de l'estomac au colon ; les plus gros troubles s'observaient cependant au niveau du jéjunum. Chez la plupart, l'hémorragie se constatait uniquement au niveau des capillaires des villosités jéjunales. Des hémorragies s'observaient également, mais à un moindre degré, dans le foie, le rein, le poumon, la surrénale, le pancréas, quelquefois dans le cœur et les muscles du squelette. L'addition de 20 mgr. par jour de choline au régime se montrait également inefficace à prévenir les hé-

morragies. Un seul organe, le foie, pouvait présenter des lésions cellulaires sans hémorragies ; ces lésions offraient tous les stades dégénératifs jusqu'à la nécrose. Enfin, les Rats soumis au régime glucidique présentaient une survie de moitié plus longue que celle des autres Rats. Ceux soumis au régime lipidique avaient une survie près de dix fois plus courte que celle des animaux soumis au régime mixte ou protéinique.

Il est donc amplement démontré qu'un foie gravement lésé ne peut parvenir à édifier la prothrombine, malgré un apport abondant de vitamine K.

Ce ne sont pourtant pas les lésions hépatiques qui sont responsables de la faible prothrombinémie dans la maladie hémorragique des bovidés. Cette maladie, étudiée par RODERICK et QUICK (185), (53), frappe le bétail nourri de foin gâté, renfermant une variété particulière de trèfle (Sweet Clover Disease). Chez ces animaux, après de simples interventions, telles que la castration de jeunes Veaux ou le fait de décorner le bétail, survenaient des hémorragies intarissables. Le seul trouble de la coagulation que l'on puisse constater est une forte chute du taux de la prothrombine. Le mécanisme de cette chute n'est pas connu. Il suffit en effet de remplacer le foin toxique par une alimentation normale (luzerne en particulier) pour assister à une rapide réascension de ce taux. Une telle rapidité dans la guérison ne permet pas d'impliquer, à l'origine de ces accidents, une lésion organique. Pour QUICK, il s'agirait d'une inactivation de la prothrombine par quelque substance toxique du fourrage ingéré. De tels faits n'ont pas encore été décrits chez l'homme.

Cette étude physiologique de la vitamine K nous montre donc que quatre facteurs sont essentiels au maintien de la prothrombine à son taux normal : tout d'abord, un apport alimentaire de vitamine suffisant; un cours de la bile normal ; un tube digestif en bon état et surtout une cellule hépatique intacte. Des modifications de l'un de ces facteurs découlent, en clinique humaine, des troubles auxquels on pourra remédier ou non.

Nous avons vu qu'une carence alimentaire en vitamine K produit difficilement un état d'avitaminose chez l'homme (ou l'animal), en raison de la synthèse de cette vitamine par les bactéries intestinales. Chez le nourrisson, cependant, qui naît avec des quantités faibles de ce facteur antihémorragique et dont l'intestin ne contient pas encore la flore microbienne de l'adulte, cette carence peut entraîner des troubles hémorragiques. L'administration de vitamine K sera donc pleinement efficace.

Ce n'est pas une carence alimentaires qu'il faut incriminer, par contre, à l'origine des hémorragies des ictériques. Chez certains malades, le fait essentiel est l'arrêt du cours de la bile. La vitamine K existe en quantité suffisante, mais elle ne peut être absorbée par l'intestin. Là, l'ingestion de sels biliaires doit théoriquement suffire à faire disparaître le trouble sanguin. Et en effet cette ingestion de sels biliaires améliore souvent l'état du malade. En réalité, de bien meilleurs résultats sont obtenus lorsqu'on administre en même temps de la vitamine K.

Chez d'autres malades ces résultats ne seront pas retrouvés. Nous l'avons déjà dit, ils dépendent en

grande partie de l'état du foie. Lorsque le foie est sévèrement lésé, la vitamine ne possède plus aucune action sur le taux de la prothrombine, quelles que soient les doses ingérées.

L'évaluation de la Vitamine K.

L'évaluation de la Vitamine K.

L'étude chimique de la vitamine K nous a montré qu'on ne connaît à l'heure actuelle que des dérivés de cette vitamine, dérivés possédant certes de hautes propriétés antihémorragiques, mais, malgré tout, différents de la vitamine pure naturelle. La synthèse de cette vitamine pure naturelle a bien été réalisée récemment par DAM, KARRER et leurs collaborateurs. Aucune méthode chimique, cependant, permettant le dosage de la vitamine dans les produits qui en contiennent, n'a pu être mise au point.

Le seul moyen d'évaluation, auquel ont eu recours les auteurs Danois et Américains, a pour base les expériences biologiques qui ont été à l'origine même de la découverte de la vitamine K. Pour apprécier la richesse d'un produit en facteur antihémorragique, nous sommes forcés actuellement d'étudier la carence des jeunes Poulets. La méthode consiste essentiellement à administrer un extrait de substance naturelle ou un produit synthétique à des animaux en état de carence et à déterminer les quantités suffisantes pour ramener le temps de coagulation du sang à la normale, en un temps donné.

C'est ainsi que différentes unités de vitamine K ont pu être définies par de nombreux auteurs ; unités de valeur variable, chaque auteur ayant eu recours à des régimes carencés et à des produits antihémorragiques divers.

L'unité DAM est la quantié de vitamine, donnée chaque jour, calculée par gramme de poids corporel, ca-

pable de ramener en trois jours la coagulation du sang à la normale chez un Poulet en forte avitaminose. L'unité correspond à 2 mgr. d'une préparation spéciale d'épinards secs.

L'unité ANSBACHER est la quantité minima nécessaire pour rendre normal le temps de coagulation du Poulet, de 70 à 100 grammes, en état de carence, moins de 6 heures après l'administration. Une unité ANSBACHER vaut 20 unités DAM.

L'unité THAYER est la quantité de vitamine K qui ramène le temps de coagulation à 10 minutes dans 50% des cas au moins, dans un groupe de 10 Poulets ou plus qui ont été nourris, pendant les 14 jours qui ont suivi leur éclosion, selon un régime pratiquement dépourvu de vitamine K. .

Enfin pour ALMQUIST, l'inverse du temps de coagulation est une fonction linéaire simple du logarithme de la quantité de vitamine K dans la ration alimentaire.

En raison de ces nombreuses définitions, il est peut-être plus simple, pratiquement, de se rapporter constamment à un dérivé synthétique de la vitamine K. THAYER, DOISY et leur collaborateurs ont choisi dans ce but la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone. Ce choix s'explique par de nombreuses raisons : cette quinone peut être obtenue à l'état pur ; elle possède un point de fusion défini ; elle est stable, lorsqu'elle n'est pas exposée à une trop vive lumière. Aussi définissent-ils l'unité de vitamine K, comme étant la quantité de substance antihémorragique aussi active qu'un microgramme de la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone.

En pratique, cette notion d'unité est très peu utilisée actuellement en clinique humaine. La 2-méthyl-1,4-naphtoquinone, produit le plus couramment em-

ployé, s'administre en quantités qu'on rapporte au milligramme, quantités variables par ailleurs avec l'affection envisagée et avec chaque malade.

En réalité, il importe surtout d'étudier l'effet de l'ingestion de la vitamine K3 sur les hémorragies, lorsqu'elles existent et sur le taux de la prothrombine sanguine.

C'est en effet au dosage de la prothrombine que l'on s'est adressé, chez l'homme, pour apprécier l'état de carence en vitamine K. L'expérimentation biologique et l'expérience clinique ont surabondamment prouvé que la carence en vitamine K s'accompagne toujours d'un abaissement de la prothrombine, abaissement proportionnel à cette carence, et que, inversement, un abaissement du taux de la prothrombine révèle toujours une carence en vitamine K.

Naturellement ces lois ne possèdent toute leur valeur que lorsque l'obsorption et l'assimilation de la vitamine K sont absolument normales. C'est dire qu'elles exigent l'intégrité fonctionnelle du tube digestif et du foie. Une prothrombinémie basse, accompagnant une insuffisance hépatique grave, ne traduira nullement un état de carence. De même l'apport alimentaire et bactérien en vitamine K peut être suffisant dans l'ictère par rétention. La faible prothrombinémie et les hémorragies prouvent alors simplement un défaut d'assimilation, trouble auquel il est d'ailleurs facile de remédier.

Les principales méthodes de dosage de la prothrombine se font sur le sang oxalaté, plasma ou sang total.

Dans un premier groupe de méthodes, on ajoute au plasma une quantité constante de thromboplas-

tine. Le temps de coagulation ou temps de prothrombine varie en fonction inverse du taux de prothrombine.

A QUICK revient le mérite d'avoir trouvé le premier une méthode de dosage, alors qu'il étudiait la prothrombine dans le sang des ictériques. Sa méthode est basée sur le temps de coagulation du plasma oxalaté, après addition d'un excès de thromboplastine et d'une quantité donnée de calcium. De cette façon, la prothrombine demeure seule variable. De ce temps de coagulation, l'on déduit rapidement le taux de la prothrombine en se rapportant à une courbe facile à établir. ALMQUIST et KLOSE proposent d'utiliser, dans la méthode de QUICK, du sang total (75). KATO (143) modifie encore la méthode de QUICK et pratique un microdosage de la prothrombine sur le sang total capillaire. SMITH, ZIFFREN, OWEN et HOFFMAN décrivent un test d'une simplicité remarquable. (233). Enfin, selon les références que nous avons pu consulter, FULLERTON (207) propose une méthode très simple, dont nous n'avons pu malheureusement prendre connaissance. La méthode de WARNER, SMITH et BRINKHOUS (216) est peu employée actuellement en raison de ses difficultés techniques. Après dilution du plasma, la prothrombine est transformée en thrombine. De la dilution nécessaire pour obtenir une solution de thrombine qui entraînera la coagulation d'une préparation de fibrinogène en 15 secondes, on déduit la concentration en prothrombine.

TECHNIQUES

Pour la détermination du temps de prothrombine nous décrirons seulement les méthodes de QUICK et de ZIFFREN.

I) Technique de QUICK (146) :

4,5 cc. de sang obtenu par ponction veineuse sont mélangés aussitôt à 0,5 cc. d'une solution d'oxalate de soude et centrifugés. Dans un tube à hémolyse, de 8 mm. de diamètre environ, on mélange 0,1 cc. du plasma obtenu, 0,1 cc. de tromboplastine et 0,1 cc. d'une solution de chlorure de calcium. On agite et l'on porte rapidement le tube au bain-marie à 37°5. Le temps nécessaire à la formation du caillot, à partir de ce moment, est noté avec soin. Le plasma normal coagule en 12 ou 13 secondes. Avec un abaissement de la prothrombine, le temps de coagulation s'allonge.

Préparation des solutions utiisées

I) Oxalate de soude (M = 134 gr.)
On utilise une solution décinormale : M/10.
1,34 gr. de sel pur anhydre sont dissous dans 100 cc. d'eau distillée.

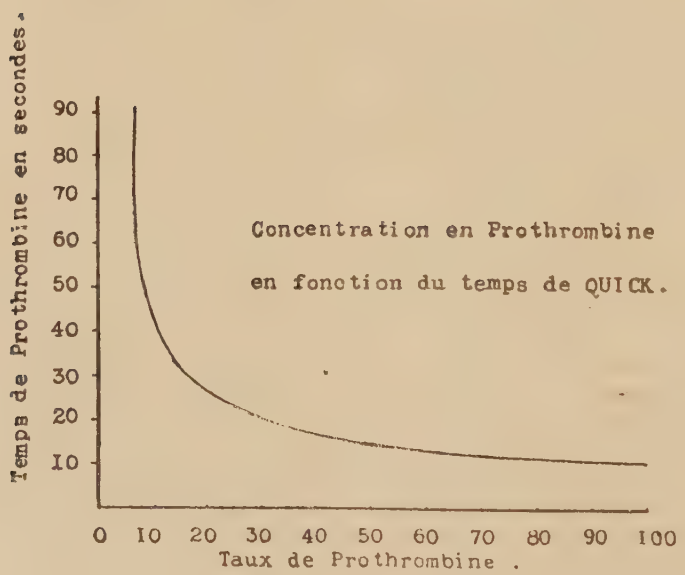
2) Chlorure de calcium (M = 111 gr.)
La solution employée est au quarantième de molécule par litre, soit 111/400 = 0,27 gr. pour 100 cc.

3) Thromboplastine.
0,3 gr. de cerveau desséché de Lapin sont mélangés intimement avec 5 cc. de solution physiologique de chlorure de sodium et 0,1 cc. de la solution d'oxalate de Na. On laisse incuber le mélange à 45° pendant 10 minutes. On centrifuge ensuite à faible vitesse pendant 3 minutes pour obtenir un liquide laiteux, surnageant, libre de particules. Le cerveau de Lapin est desséché comme suit : Après ablation soigneuse des vaisseaux superficiels, le cerveau est mis à macérer dans un mortier sous acétone. Cette opération est répétée avec de l'acétone jusqu'à obtention d'u-

ne poudre granuleuse. Le produit est desséché sur un filtre de BUCHNER ; puis il est réparti dans de petits récipients de verre où on fait le vide et que l'on scelle. Il conserve son activité entière pendant une semaine.

C'est par rapport au plasma normal que l'on évalue le taux de la prothrombine. Le mieux est de se rapporter à une courbe d'étalonnage que l'on établit en déterminant le temps de coagulation de la prothrombine sur un plasma normal, à des taux de dilution différents.

COURBE DE A. J. QUICK



Avec la plasma pur, ce temps correspond par définition à un taux de prothrombine de cent pour cent. Les autres points sont établis de la

façon suivante : La dilution à 1/2 donnera un temps de coagulation correspondant à un taux de 50% de prothrombine ; la dilution à 1/4, à un taux de 25% et ainsi de suite. Ces dilutions doivent être faites avec du sérum physiologique, qui donne les mêmes résultats que si l'on opère avec un plasma privé de prothrombine. A. J. QUICK donne également une formule permettant de calculer directement la concentration en prothrombine :

$$\text{Concentration en prothrombine} = \frac{K}{\text{c. t.} - \alpha}$$

c. t. : temps de coagulation.

K : constante = 302.

α : 2ème constante = 8,7.

II) Technique de ZIFFREN, OWEN, SMITH et HOFFMAN. (233).

Elle consiste à ajouter de la thromboplastine à du sang total aussitôt après la ponction. La thromboplastine se prépare comme suit : On broie du poumon frais de Bœuf ou de Lapin ; à chaque portion de 10 gr. on ajoute 10 cc. d'une solution de chlorure de sodium à 9 pour 1000. On agite le mélange pendant plusieurs heures, puis on filtre sur gaze. Le liquide obtenu est conservé à la glacière. Pour apprécier le pouvoir de coagulation du sang, on procède de la façon suivante : On prélève par ponction veineuse 1 cc. de sang qu'on projette dans un tube à hémolyse de 10 mm. de diamètre, gradué à 1 cc. et dans lequel on a déposé 0,1 de thromboplastine. Pour assurer le mélange, on retourne une fois le tube sur le doigt. On note alors le moment de la coagulation en

inclinant le tube toutes les une à deux secondes. La puissance de coagulation du sang prélevé en % de la normale est la suivante :

$$\frac{\text{Temps de coagulation du sang pratiqué sur un sujet normal.}}{\text{Temps de coagulation trouvé.}} \times 100.$$

Normalement, avec cette méthode, la coagulation est achevée en 24 secondes environ.

Dans un second groupe de méthodes, le procédé de dosage consiste à ajouter des quantités variables de thromboplastine, de façon à obtenir la coagulation en un temps donné. Tel est le principe de la méthode de DAM et GLAVIND. (52).

TECHNIQUE.

Elle dérive de la méthode de détermination du pouvoir de coagulation du sang des oiseaux, décrite par A. FISCHER (1930).

La solution de thromboplastine se prépare à l'aide de cerveau humain (substance grise). Le liquide laiteux obtenu est réparti en ampoules (0,5 cc. dans chaque) qui sont gardées à la glacière. Au moment de s'en servir, on verse le contenu d'une ampoule dans un flacon de 5 cc. dont on complète le remplissage avec une solution de Ringer. La concentration de la solution de thromboplastine est alors de 10%. On prépare également d'autres solutions de concentrations différentes : 5, 2,5, 1, 0,5, 0,25, 0,1, et 0,05%.

Ces solutions doivent être utilisées dans un délai de 30 minutes.

Le sang, prélevé par ponction veineuse, est recueilli dans des tubes à centrifugation paraffinés, gradués à 4 cc. Chaque tube contient 0,2 cc. d'une solution d'héparine. (L'héparine utilisée par DAM contient 5% d'héparine pure). 0,2 cc. de la solution contiennent 0,3 mgr. de cette préparation d'héparine. Lorsque le sang a atteint la graduation 4 cc., les tubes sont agités, refroidis et immédiatement centrifugés pendant 5 minutes.

La mesure du pouvoir de coagulation se fait de la façon suivante : Dans un tube renfermant 4 gouttes de plasma, on ajoute 1 goutte de thromboplastine. On étudie la coagulation dans un bain-marie à 39°. En utilisant les diverses concentrations de thromboplastine, il est facile de trouver celle qui produit la coagulation en 3 minutes. Cette concentration est appelée K. Si la concentration correspondant à un plasma normal est Kn, le quotient R = K/Kn. sera une mesure de la modification du pouvoir de coagulation du plasma ou plutôt un index de la teneur du plasma en prothrombine. R sera haut quand la teneur en prothrombine est faible. Une prothrombine normale se caractérise par R = 1, avec de faibles variations individuelles en plus ou en moins.

Les valeurs normales de Kn obtenues à l'aide de cette méthode sont les suivantes :

	Extrait de cerveau humain.	Extrait de cerveau de lapin.
Plasma de lapin :	0,06	0,17
Plasma humain :	0,05	0,05
Plasma de poulet :	sup. à 100	sup. à 100

Enfin dans un dernier groupe de méthodes, on étu-

die la coagulation spontanée du plasma oxalaté ou citraté, recalcifié dans des conditions données : Méthodes de G. CHENEY et de P. MEUNIER.

TECHNIQUES

I) Méthode de G. CHENEY (170).

C'est une modification du « temps de HOWELL » : recalcification du sang oxalaté sans addition de thromboplastine. Chez le sujet normal, la coagulation apparaît, dans ces conditions, dans un délai de 90 à 130 secondes.

Le sang est retiré par ponction veineuse et déposé dans un tube à centrifugation, renfermant de l'oxalate de potassium. (10 mgr. pour 5 cc. de sang). Le sang oxalaté est centrifugé pendant 5 minutes à 3.500 tours/minutes. On prélève le plasma. Par ailleurs, quatre petits tubes à essais d'un centimètre de diamètre sont remplis des quantités suivantes d'une solution de chlorure de calcium à 0,4%.

Le premier tube doit contenir :

0,5 cc. (2 mgr. de chlorure de Ca)
Le 2ème : 0,4 cc. (1,6 mgr. de chlorure de Ca)
Le 3ème : 0,2 cc. (0,8 mgr. de chlorure de Ca)
Le 4ème : 0,1 cc. (0,4 mgr. de chlorure de Ca)

Deux dixièmes de cc. de plasma sont ajoutés à chaque tube ; on agite vivement une dizaine de fois sans boucher ni renverser. La durée de la coagulation se mesure du moment où l'on a mélangé plasma et chlorure de calcium jusqu'au moment d'apparition du caillot que l'on doit noter avec soin.

Dans cette méthode, l'addition de quantités variables de Ca au plasma oxalaté permet de déterminer la dose optima nécessaire à l'obtention du temps de

coagulation le plus court. Le premier et le deuxième tube ne présentent pas d'intérêt lorsqu'il s'agit de sujets normaux ; mais quand le temps de coagulation du plasma tend à être prolongé, cette tendance est souvent plus prononcée de beaucoup lorsqu'il existe un excès de calcium.

Toutes ces opérations doivent être pratiquées à la température du laboratoire. Parfois il ne se forme pas de caillot homogène ; le temps de coagulation se mesure au moment où se forme un caillot, que la solution entière ou non soit intéressée.

Chez l'homme normal, avec une quantité optima de Ca, le temps de coagulation moyen est de 5 min. 38. Il varie entre 2 et 8 min. Avec un excès de Ca, ce temps est de 8 min. 61 et varie entre 3 min. et 15 min. Le temps de coagulation du sang des mêmes personnes est de 5 min. 27 et varie entre 3 et 11 minutes.

II) Méthode de P. MEUNIER (a)

Elle est basée sur les variations de transparence du plasma sanguin qui accompagnent sa coagulation spontanée. Elle se fait au moyen de l'électro-photomètre de P. MEUNIER.

« Il est commode d'opérer sur du plasma prove-
« nant de sang citraté dès son prélèvement, écrit Mr.
« P. MEUNIER. (Citrate trisodique à 4%, mélangé à
« 9 volumes de sang). A un instant bien déterminé,
« on mélange 1 cc. de plasma à 0,25 cc. de chlorure
« de calcium (0,1 M) et 3,75 cc. de sérum physiolo-
« gique. Puis, de 1/2 en 1/2 minute, on mesure la
« transparence du mélange dans une cuve de 10 mm.

(a) : Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, 211 : 668, '40.

« d'épaisseur, en lumière orangée. Après un temps « plus ou moins long (t minutes) d'opacité constante, « on observe une diminution progressive de la trans- « parence en même temps qu'apparaissent les pre- « mières fibrilles »

« Si dt est le temps en minutes nécessaire à l'obten- « tention d'un accroissement petit et donné de l'opa- « cité, par exemple celui qui, dans des conditions « moyennes, correspond à la formation du premier « milligramme de fibrine, le rapport R = K = dt/t va- « rie très peu.

« Un grand nombre de déterminations comparées « de R et du temps de QUICK nous a montré que R « était indépendant du taux de fibrinogène et aug- « mentait au fur et à mesure que la teneur en pro- « thrombine s'abaissait. Pour un plasma réputé nor- « mal, R est compris entre 0,10 et 0,30. Alors que la « phase d'opacité constante t peut varier assez lar- « gement, comme le temps de coagulation global « lui-même, d'un prélèvement à l'autre, le rapport R « apparaît comme caractéristique du taux de pro- « thrombine d'un sang. »

Cette méthode a été utilisée par PORTES et VA-RANGOT au cours de leur étude du taux de la pro-thrombine chez la femme enceinte et le nouveau-né au moment de l'accouchement (250).

Au cours de nos recherches personnelles, nous avons utilisé uniquement la méthode de A. J. QUICK. Simple, précise, rapide et sûre, elle nous a paru constituer un test clinique parfait pour l'étude du taux de la prothrombine.

Au début de ses recherches, sur la prothrombine sanguine, en 1935, QUICK utilisait, pour préparer sa solution thromboplastique, une poudre de cervelle

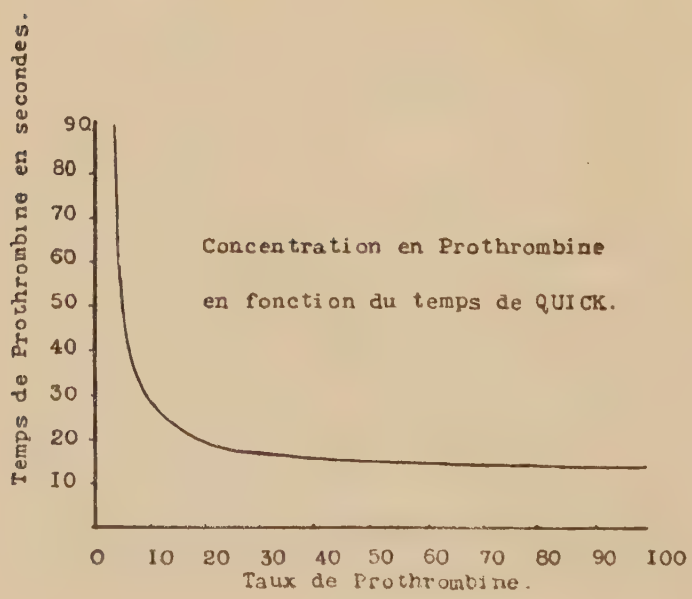
desséchée après écrasement au mortier. Il obtenait ainsi, chez des individus normaux, des taux de prothrombine aux environs de 20 secondes. En 1938 il apporte une modification à cette préparation en épuisant la cervelle de Lapin avec de l'acétone. Il réduit ainsi considérablement son temps de prothrombine normal, le ramenant aux environs de 12 secondes. C'est cette dernière technique que nous avons décrite et que nous avons adoptée avec de légers changements. Le cerveau de Lapin, débarrassé de ses gros vaisseaux, est mis à macérer dans un mortier sous acétone. On broie ; on rejette l'acétone et on reprend la cervelle avec de l'acétone frais. On répète cette opération deux à trois fois de façon à obtenir une poudre granuleuse qu'on place à l'étuve à 37° pendant un temps suffisant pour obtenir sa dessication. La poudre obtenue (environ un gramme par cervelle de Lapin) est placée dans un tube rigoureusement propre et hermétiquement bouché, qu'on garde à la glacière. (L'activité de cette poudre demeure entière pendant 8 à 10 jours).

Pour préparer la solution de thromboplastine, on porte 0,3 gr. de cette poudre dans un tube à centrifugation. On y ajoute 5 cc. de sérum physiologique et 1/10 de cc. de la solution d'oxalate de Na. Le tube est alors porté au bain-marie à 45° pendant 10 minutes. On pratique ensuite un brassage énergique avec un agitateur. On centrifuge. On peut recueillir alors un liquide laiteux qui conserve son activité 2 à 3 jours lorsqu'il est gardé à la glacière.

Cette méthode s'est révélée être de valeur constante. Chez les individus normaux, elle nous a permis d'obtenir des temps de prothrombine variant entre 14 et 16 secondes. Nous avons rencontré, au cours de nos recherches, des valeurs telles que 12 et 13

secondes. Nous les avons considérées comme traduisant une richesse particulière en prothrombine. Nous avons, enfin, en diluant de façon variable un plasma normal, établi une courbe d'étalonnage pour transformer les temps en concentrations en prothrombine. Les points suivants nous ont permis de construire cette courbe :

Dilution	Concentration en prothrombine	Temps de prothrombine
0	100 %	14 sec.
1/2	50 %	16 »
1/3	33,3%	17 »
1/4	25 %	19 »
1/5	20 %	20 »
1/6	16,6%	22 »
1/7	14,2%	23 »
1/8	12,2%	25 »



La Vitamine K.
en clinique humaine

La Vitamine K. en clinique humaine

Les méthodes que nous venons de décrire ont pour but d'estimer la teneur du sang en prothrombine et, nous pouvons l'admettre avec certitude, le degré de richesse de l'organisme en vitamine antihémorragique.

Lorsque la prothrombinémie est basse, l'administration de vitamine K ou de ses dérivés synthétiques préviendra ou guérira les syndromes hémorragiques établis ou imminents. Il est facile de prévoir qu'un apport même massif de vitamine n'aura aucun effet dans les maladies hémorragiques où le taux de la prothrombine est normal. C'est ainsi que dans l'hémophilie, le purpura thrombopénique, les leucémies, les anémies aplastiques nous ne devons rien attendre de cette thérapeutique. Il en est de même pour les hémorragies des varices oesophagiennes, des ulcères gastro-duodénaux.

Voici quelques temps de prothrombine au cours de ces affections. Nous les empruntons à BUTT, SNELL et OSTERBERG (180) qui ont utilisé la première méthode de QUICK (Temps de prothrombine normal aux environs de 20 secondes) pour leurs déterminations.

Le temps de coagulation du plasma oxalaté, recalcifié peut être dans ces cas anormalement élevé ; mais il suffit d'y ajouter quelques gouttes d'une solution thrombloplastique active pour ramener ce temps aux chiffres normaux fournis par la méthode de QUICK.

Nombre de cas	AFFECTIONS	Temps de prothrombine en secondes
3	Ménorragies	19, 22, 25.
2	Métrorragies	22, 19.
5	Hémophilie	20, 22, 25, 20, 23.
4	Purpura thrombopénique essentiel	21, 21, 24, 22.
3	Purpura toxique	21, 23, 22.
2	Hématurie essentielle	21, 19.
2	Syndrome de Banti	21, 19.
2	Ictère hémolytique non compliqué	
1	Diathèse hémorragique familiale	25.
1	Anémie aplastique	24.
5	Ulcère duodénal hémorragique	24, 23, 26, 22, 21.

Nous avons vu qu'il existe également d'autres affections qui ne répondent pas à la vitaminothérapie K et qui s'accompagnent cependant d'un taux très bas de prothrombine. Nous voulons parler tout d'abord des affections graves du foie. La déficience en prothrombine est marquée dans les cirrhoses et les hépatites chroniques, dans l'atrophie jaune aiguë. On ne peut y remédier par un apport en vitamine K, puisque l'organe qui fabrique la prothrombine est hors d'usage.

L'apport alimentaire et bactérien en vitamine K ne répare non plus l'insuffisance en prothrombine qui accompagne les troubles de l'absorption intestinale. Ces troubles peuvent avoir pour cause un mauvais état de la paroi, comme dans la sprue, la polypose intestinale, la colite ulcéreuse chronique, la dysente-

rie, certaines diarrhées sévères, l'obstruction intestinale, les fistules gastro-coliques. Ils peuvent être dus aussi à une insuffisance d'assimilation des matières grasses, comme cela se voit dans l'infantilisme de HERTER et les altérations de la sécrétion externe du pancréas, puisque la vitamine K est liposoluble. La chute de la prothrombine, l'effet bienfaisant de l'administration de vitamine K, par voie parentérale, n'ont pas encore été suffisamment étudiés dans ces affections.

Nous ne savons également que peu de choses sur l'avitaminose K par carence alimentaire. Nous avons vu que cette carence ne peut se produire que difficilement chez l'homme adulte, en raison de la synthèse de la vitamine par les bactéries intestinales. Certains auteurs ont cependant observé des états de carence chez l'homme, avec prothrombinémie basse. Ils ont noté un prompt retour à la normale du taux de la prothrombine après l'administration de vitamine K sans sels biliaires. Les malades observés présentaient des hémorragies, mais dues sans doute à une carence en vitamine C : il ne fut pas trouvé d'acide ascorbique dans leur sang. (KARK, LOZNER et CORNELL, (158).

Il existe cependant une catégorie de désordres nettement associés à une insuffisance en vitamine K et qui bénéficient remarquablement de la vitaminothérapie K. Nous voulons parler des affections où la bile est absente de l'intestin, du syndrome hémorragique du nouveau-né, de la tendance à saigner que possèdent les prématurés.

1) Taux de la Prothrombine et Action de la Vitamine K dans les Hémorragies des Hépatiques.

La tendance aux hémorragies constitue l'un des

signes les plus fréquents des affections du foie. Elle se rencontre dans toutes les formes de l'insuffisance hépatique. Les hémorragies multiples, diffuses et d'un pronostic si sévère de l'ictère grave se retrouvent, aussi bien, dans l'ictère infectieux bénin et dans les manifestations légères de l'insuffisance hépatique. C'est surtout au cours des sténoses mécaniques des voies biliaires qu'elles apparaissent avec la plus grande fréquence. Le plus souvent déclenchées par l'intervention, elles grèvent lourdement les statistiques opératoires.

La cause de ces accidents est restée longtemps fort obscure. Ils tiraient leur gravité de leur allure si souvent dramatique, mais aussi du fait que leur apparition ne pouvait être prévue avec quelque certitude par la clinique et le laboratoire. Les examens humoraux pratiqués avant l'intervention ne révélaient fréquemment aucune anomalie.

Au point de vue du pronostic, deux catégories de malades devaient et doivent être encore distinguées :

Les malades dont la fonction hépatique est peu touchée.

Les malades qui présentent des lésions du foie telles (diagnostiquées par les épreuves humorales) que ce viscère ne peut plus jouer son rôle physiologique. Chez les uns, les soins pré-opératoires habituels pouvaient parfois prévenir les accidents hémorragiques. Les seconds étaient voués, après l'intervention, à une issue fatale. Les hémorragies sont d'autant plus à craindre que l'obstruction des voies biliaires dure depuis plus longtemps, une insuffisance hépatique grave ayant eu tout le temps de s'établir. Elles dépendent également du degré de cette obs-

truction. L'excellent effet de l'administration de sels biliaires avant l'opération en apporte la preuve.

A l'origine de cette diathèse hémorragique, de nombreux auteurs ont voulu trouver un défaut de calcium ou de fibrinogène. La réalité est tout autre. Le calcium est en effet presque toujours à son taux normal chez les ictériques. (SNELL, GREEN et ROWNTREE, (79).

Quant au fibrinogène, il est, sans aucun doute, diminué dans l'ictère catarrhal. Cette diminution n'est cependant pas assez forte pour entraîner des hémorragies. De plus, au cours des sténoses des voies biliaires, il est considérablement augmenté dans le sang (LIAN).

La découverte de la vitamine K, l'étude de la prothrombine, en éclairant la pathogénie de ces hémorragies, en ont heureusement transformé le traitement et le pronostic.

A QUICK (239), nous l'avons vu, revient le mérite d'avoir montré que la prothrombine sanguine est fortement abaissée dans l'ictère par rétention. C'est la faible prothrombinémie qui est la cause des hémorragies survenant au cours de l'obstruction biliaire. L'hypoprothrombinémie, fait capital, dépend de la durée et du degré de l'obstruction biliaire. Elle peut apparaître également de façon brutale après l'intervention chirurgicale. L'étude de la physio-pathologie de la vitamine K nous a montré que ce trouble de l'équilibre humoral des facteurs de la coagulation est dû avant tout à une insuffisance d'assimilation de la vitamine K, par suite de l'absence de bile dans l'intestin. Il faut accuser également un certain degré de déficience du foie, d'autant plus accentué que l'obs-

truction biliaire est plus ancienne. Un troisième facteur peut entrer en jeu dans certains cas : une assimilation des matières grasses rendue encore plus défectueuse, en raison de la coexistence fréquente de troubles de la fonction pancréatique au cours des affections des voies biliaires. La mauvaise nutrition de ces malades peut entraîner un certain état de carence alimentaire.

Aidés de ces considérations, nous comprenons facilement l'heureuse action des sels biliaires dans le traitement pré et post-opératoire des ictériques. Il est cependant indispensable d'administrer en même temps au malade de la vitamine K, d'une part pour compenser la pauvreté de l'apport alimentaire, de l'autre pour permettre au foie dont le rendement est plus ou moins diminué, de fabriquer des quantités suffisantes de prothrombine. Les hémorragies n'apparaissent en effet que lorsque le taux de la prothrombine tombe au-dessous d'un certain niveau. Pour QUICK, il y a danger d'hémorragie, lorsque la concentration du sang en prothrombine est inférieure à 25% de la concentration normale. Pour d'autres auteurs (BUTT, SNELL, OSTERBERG, STEWART, SCANLON, BRINKHOUS, WARNER et SMITH) le taux critique est de 75%. Avec une prothrombinémie supérieure ou égale à ce taux, aucun accident n'est plus à craindre.

Il nous a paru intéressant de rapporter deux observations d'hémorragies au cours d'ictères. Dans l'une, il s'agit d'un ictère par obstruction mécanique. Dans l'autre, d'un ictère par hépatite. Ces deux observations prouvent l'intérêt du dosage de la prothrombine et l'efficacité de la vitamine K.

I) Observation de SCANLON, BRINKHOUS, SMITH et FLYNN. (171).

E. W.., femme blanche, âgée de 53 ans, entrée à l'hôpital le 20 Avril 1938 pour prurit et ictère, avait présenté, les deux années précédentes, des crises douloureuses périodiques au niveau du quadrant supérieur droit de l'abdomen. Ces crises duraient de 1 heure à plusieurs jours. Au début de Février elles augmentent d'intensité et s'accompagnent de lassitude et d'asthénie. Un ictère apparaît alors ; mais la malade refuse l'hospitalisation jusqu'au moment où le prurit est devenu intolérable. Il s'agit d'une femme bien constituée. La peau de coloration jaune présente de nombreuses lésions de grattage. Défense considérable du quadrant supérieur droit qui est très sensible, mais la vésicule n'est pas perçue. Température, pouls et respiration sont normaux. Selles couleur d'argile ; urines jaune foncé. Temps de coagulation : 6 minutes (Tube capillaire.)

A l'intervention, le 22 Avril, on retire un certain nombre de calculs de la vésicule ainsi qu'une grosse pierre du cholédoque. Un drain est placé dans la vésicule, un autre dans le cholédoque.

Pendant les premiers jours qui suivent l'intervention, rien à signaler : température aux environs de 37°. Le 26 Avril, la bile cesse de se drainer et un petit peu de sang apparaît au niveau du drain. Le lendemain le linge de la malade est trempé de sang. La malade rend 300 cc. d'un liquide contenant du sang rouge rutilant. Les selles sont noires. L'hémorragie se poursuit le lendemain et l'ictère qui s'était éclairci, se met à foncer, probablement par obstruction des voies biliaires par des caillots. Le 29 Avril on essaie

d'administrer un lavement ; mais avant qu'on ait pu injecter beaucoup de liquide, la malade expulse un litre de liquide noir rougeâtre, évidemment sanglant.

Du sang prélevé à ce moment montre une coloration jaunâtre marquée du plasma (Test de VAN DEN BERGH : 17 mgr. par 100 cc.). Le temps de coagulation est de 13 minutes (tube capillaire). Le temps de saignement (méthode de DUKE) est considérablement augmenté. (plus de 6 heures). Les globules rouges en nombre normal au début sont tombés à 2 millions. Transfusion de 300 cc. de sang le 29 Avril ; une autre le 30. Les transfusions semblent avoir peu d'effet, car le saignement par la plaie opératoire se poursuit. A ce moment on dose le taux de la prothrombine, il est à 8% de la normale ; ce qui peut expliquer l'hémorragie. Le 30 Avril et le 1er Mai de la vitamine K émulsionnée dans 30 cc. d'une solution à 2% de taurocholate de soude est donnée à ingérer.

Chaque dose contient la quantité de vitamine extraite de 200 gr. d'alfalfa sèche. L'hémorragie par la plaie opératoire s'arrête dans les 3 heures qui suivent l'institution du traitement. Le médicament lui-même provoque quelques nausées ; aussi la vitamine est-elle donnée en capsules les jours suivants. Le 3 Mai, après 3 jours de traitement, la prothrombine est à 69% de la normale. Le temps de saignement (méthode d'IVY) est maintenant de 6 minutes. Le 3 et le 4 Mai, la vitamine, donnée en émulsion, les doses étant diminuées de moitié, ne produit pas de nausées. Les 3 jours suivants on ne donne plus de vitamine et le 7 Mai, le linge, de nouveau, se tache de sang. Les examens montrent alors une prothrombine à 47% (Taux dangereux). Du 9 au 18 Mai, on redonne de la vitamine K (100 gr. d'alfalfa par jour). Le saigne-

ment par le drain cesse le 10 Mai et la prothrombine est à 71% le 17 Mai.
L'ictère augmente quelques jours après l'ablation du drain le 1er Mai, mais disparaît par la suite et le 12 Mai, le test de VAN DEN BERGH montre une bilirubinémie à 4,1 mgr. par 100 cc. Le 18 Mai, l'ictère a complètement disparu ; on arrête l'administration de vitamine K. Le reste du séjour de la malade à l'hôpital est sans histoire en dehors d'un épisode transitoire de vomissements. Elle quitte l'hôpital le 5 Juin ; elle est revue en parfaite santé, le 23 Août.

II) Observation de CAROLI, H. et B. LAVERGNE et BOSE (255).

Nous avons observé récemment avec les Drs. TREMOLIERES et PINEL et avec le Professeur FIESSINGER, un jeune malade de 26 ans, atteint d'un ictère catorrhal prolongé et peut-être de prancréatite associée, qui, au troisième mois de sa maladie, a été atteint d'un syndrome hémorragique avec déficience grave de la prothrombine, syndrome qui fut amélioré par les transfusions et qui fut guéri par l'injection et l'ingestion de vitamine K.
Le début de la maladie semble avair été marqué par une phase pré-ictérique extraordinairement longue et qui rappelle les observations publiées par BERGSTRAND d'atrophie subaiguë du foie dans lesquelles le syndrome prodromique s'est prolongé pendant plusieurs mois. Notre sujet en effet, jusque là vigoureux, présentait dès le mois de Septembre 1938 des petites poussées fébriles irrégulières, de la fatigabilité qu'on attribuait tantôt à un catarrhe nasal, tantôt à des épisodes gastro-intestinaux avec sensibilité de la fosse iliaque droite et qui en avaient imposé à un moment

pour une appendicite subaiguë. Ces malaises étaient d'ailleurs suffisants pour entraver son activité professionnelle. C'est sur ce fond morbide qu'apparut une brusque aggravation le 25 Février, température 38°5, courbatures, nausées, vomissements, et l'ictère apparaît le 2 Mars avec décoloration des matières et coloration des urines. L'aspect de la maladie était tout-à-fait celui d'un ictère catarrhal banal. Le sujet, assez indiscipliné, ne consentit pas au début de sa maladie à un repos complet, comme on le voit souvent à l'origine des hépatites ictérigènes qui durent et qui s'aggravent. La température n'a jamais été tout-à-fait normale, mais dans les deux premiers mois elle ne dépassait pas 37°5 le soir, tandis qu'elle atteignait 38° au cours du troisième et du quatrième mois. Le prurit a été d'emblée très intense et très mal supporté. Les matières ont été décolorées sauf au cours d'une amélioration fugace autour du 10 Avril qui fut suivie de rechute. Le foie a été d'emblée sensible, difficile à délimiter, mais nous l'avons, à la fin de l'évolution, trouvé très augmenté de volume, son bord inférieur descendant jusqu'au-dessous de la ligne ombilicale. La rate n'a jamais pu être ni palpée ni percutée.

Deux accidents particuliers ont marqué l'évolution de cette maladie. Le premier a été une diarrhée avec coliques très pénibles, précoce dans son apparition, fatiguant le malade, s'aggravant au fur et à mesure que la maladie se prolongeait ; les selles étaient pâteuses, aérées, vernissées. Les plus mauvais jours, il y avait cinq ou six émissions. Mais l'accident le plus grave était indiscutablement un syndrome hémorragique, surtout cutané. Il apparut le 10 Mai, il s'est manifesté par d'assez larges ecchymoses disséminées

sur tout le corps, il y avait en plus un saignement très facile des gencives. Nous avouons que la découverte de ce prupura au troisième mois d'un ictère qui progressivement s'aggravait nous a paru singulièrement alarmante et nous a fait craindre la survenue inopinée d'une abondante hémorragie intestinale, par exemple, qui aurait pu être mortelle. Il faut dire cependant que, malgré l'amaigrissement du sujet, son affaiblissement, sa nervosité, le reste du contexte clinique n'inspirait pas par lui-même de grandes inquiétudes. Il y avait bien une insomnie à peu près totale, mais dans la journée, pas la moindre torpeur ni la moindre difficulté d'idéation. C'est dans ces conditions que nous avons pratiqué un certain nombre de recherches de laboratoire, pour préciser à la fois la nature de l'ictère, l'intensité des signes de l'insuffisance hépatique et les troubles de la crase sanguine :

Examen des selles : conclusion du Dr. GOIFFON : selles d'évacuation accélérée, sans hypersécrétion, digestion insuffisante de graisses neutres, grande abondance des acides gras, insuffisance biliaire et pancréatique probable.

Un tubage duodénal avait été fait deux mois auparavant par le Dr. GORSE. Il aurait à cette période ramené un liquide bilieux. Nous n'avons pas osé le pratiquer à nouveau, vu les signes hémorragiques présentés par le sujet.

Recherches successives de la stercobiline dans les selles : En opposition avec le résultat ancien du tubage duodénal, à la date du 22 Mai, du 31 Mai et jusqu'au 5 Juin, nous avons noté une absence complète de stercobiline dans les selles.

Dans le sang, la bilirubinémie, dosée par la méthode photométrique de DOGNON, nous a donné 280 mgr. La cholalémie par la méthode de CHABROL : 128 mgr. La cholestérolémie : 0,90 gr.

Urines : GMELIN : +++ ; urobiline : ++ ; sels biliaires : CXXVIII gouttes ; albumine : 0,16 gr.

Epreuves successives de galactosurie provoquée : 30 Mars 1939.

1ère miction	165 cc.	30,50 gr.	4,75 gr.
2ème miction	180 cc.	3,10	0,55
3ème miction	180 cc.	moins de 1gr. p. litre	

Le 24 Avril 1939,
(Dr. VALENTIN).

1ère miction	105 cc.	42,50 gr.	4,50 gr.
2ème miction	58 cc.	10	0,58
3ème miction	190 cc.	1,48	0,28
4ème miction	475 cc.	moins de 1gr. p. litre	

Le 31 Mai 1939,
(Dr. LAVERGNE).

1ère miction	170 cc.	22,01 gr.
2ème miction	51 cc.	14,91 gr.
3ème miction	82 cc.	0,49 gr.

Polypeptidémie : 34 mgr.

Réaction de MILLON très faiblement positive.

Epreuve de WOHLGEMUTH, indice = 16.

Examen hématologique : globules rouges : 4.800.000 ; hémoglobine : 90 p. cent ; valeur globulaire : 0,93 ; hématies normales. Globules blancs : 10.600 ; polyneutrophiles : 72,5 p. 100 ; éosino. : 3 p. 100 ;lymphocytes : 7 p. 100 ; moyens mono. : 17,5 ; hématoblastes : 350.000.

Etude de la crase sanguine
Signe du lacet négatif.
Temps de saignement : 5 minutes.
Temps de coagulation (Méthode directe, tube porté au rouge) : 54 minutes.
Rétraction du caillot normale.
Temps de HOWELL : 260 secondes.
Temps de QUICK ou temps de prothrombine : 130 secondes.
Taux de prothrombine : 10 p. 100.

Evolution du syndrome hémorragique : à la suite d'une consultation avec le Dr. TREMOLIERES et le Professeur FIESSINGER, il fut décidé de faire une série de transfusions. La première a été pratiquée le 23 Mai et fut de 60 cc.. La deuxième, le 25, de 100 cc. Effet de ces deux transfusions : le 26, le temps de coagulation est réduit à 30 minutes, le temps de HOWELL à 176 secondes, le temps de QUICK à 105 secondes et le taux de prothrombine remonte à 15 p. 100. Mais on note l'apparition de nouvelles taches ecchymotiques.. On pratique alors une injection intra-musculaire le jour même d'une ampoule de 5 cc. d'une solution huileuse extrêmement concentrée de vitamine K (250.000 unités DAM par 5 cc.)
Or l'injection étant faite le 26, le 27 le temps de coagulation est de 32 minutes, le temps de HOWELL de 145 secondes, le temps de QUICK de 90 secondes et le taux de prothrombine de 18 p. 100. Une seconde injection est faite le 28 ; le 29, nous donnons par la bouche un cachet contenant la même substance sous forme de poudre associée à du taurocholate de soude. Le 30, le temps de coagulation est de 24 minutes, le temps de HOWELL de 105 secondes, le temps de QUICK de 55 secondes, et le taux de prothrombine

de 25 p. 100. Le 7 Juin, le temps de coagulation est de 27 minutes, le temps de HOWELL de 95 secondes, le temps de QUICK de 32 secondes et le taux de prothrombine de 75 p. 100.
A partir de la première injection de vitamine K, nous n'avons plus noté, malgré une observation très soigneuse, la plus légère apparition d'une tache ecchymotique ; celles qui existaient déjà se sont progressivement effacées. Le malade a reçu en tout 500.000 unités DAM en injections intra-musculaires et 100.000 unités per os.

Evolution de l'ictère : Soulignons que le syndrome hémorragique a guéri sous l'influence du traitement, alors que nous n'avons observé aucune amélioration des signes de rétention biliaire, à telle enseigne que, une fois l'alerte hémorragique passée et étant donnés certains signes troublants : longue durée de l'évolution, énorme hépatomégalie, signes d'insuffisance pancréatique, nous avons songé à profiter de la disparition des anomalies cliniques et biologiques de la crase sanguine pour faire pratiquer une cholécystostomie de dérivation. Mais à partir du 9 Juin environ, les selles se recolorent et la stercobiline apparaît. Le malade devait, à partir de ce moment, s'acheminer vers la guérison spontanée.

Il ressort sans conteste de ces observations qu'il est possible à l'heure actuelle de prévoir les hémorragies de la plupart des ictériques, et de traiter ces accidents de façon convenable. Il ne faut pas s'attendre pourtant à obtenir constamment des résultats aussi remarquables. Nous l'avons déjà dit à maintes reprise, chez un malade porteur de grosses lésions

hépatiques, aucune réponse à l'administration de vitamine K ne peut être escomptée.

Certains auteurs ont voulu attribuer les syndromes hémorragipares des ictériques à la carence en vitamine D (MAC NEALY, SHAPIRO, MELNICK, (92).

La vitamine D, vitamine liposoluble, est également absorbée avec difficulté, en l'absence de bile dans l'intestin. Et, de fait, en traitant certains malades avec cette vitamine, ils ont obtenu de bons résultats. En réalité cette hypothèse n'est pas soutenable. Nous avons vu que DAM, lors de ses expériences, n'arrivait pas à guérir la diathèse hémorragique des jeunes Poulets, même après adjonction au régime de base de larges quantités de vitamine D. Par ailleurs, les malades traités par la vitamine D avaient également reçu en même temps des sels biliaires. Pour peu que leur alimentation ait contenu quelque quantité de vitamine K, les sels biliaires permettaient son absorption et l'amélioration des états hémorragiques. Enfin, les recherches expérimentales de SCANLON, BRINKHOUS, WARNER, SMITH et FLYNN (171) sur les Chiens porteurs de fistules biliaires ont montré l'absence d'action de la vitamine D sur le taux de la prothrombine.

En conclusion, il est donc indispensable chez les hépatiques de pratiquer en même temps que les épreuves fonctionnelles pour juger de l'état du foie, un dosage de la prothrombine. Si une intervention s'impose, il importe essentiellement d'administrer de la vitamine K et des sels biliaires avant et après l'opération, même si le taux de la prothrombine est normal avant tout traitement chirurgical. L'on sait en effet que ce taux de prothrombine baisse entre le premier

et le quatrième jour qui suivent l'intervention et que cette chute peut s'accentuer davantage jusque vers le dix-huitième jour. (BUTT, SNELL et OSTERBERG, (180). Les chiffres suivants donnés par ces derniers auteurs le soulignent :

Moment de l'administration	Malades traités pour ictères par rétention	Malades ayant présenté des hémorragies après l'intervention.	
Avant et après l'intervention	73	5	(7%)
Avant l'interv.	32	2	(6%)
Après l'interv.	22	14	(64%)

Les préparations de vitamine les plus employées sont :

1) L'extrait concentré d'alfalfa : 200 mgr. de cet extrait équivalent à 37.500 unités DAM.

2) La 2-méthyl-1,4-naphtoquinone : C'est le produit le plus largement répandu à l'heure actuelle. Les doses employées dépendent incontestablement de la durée de l'ictère, du degré des lésions hépatiques, de l'état d'avitaminose.

1) Suivant les malades, la dose quotidienne moyenne d'extrait d'alfalfa varie de 200 mgr. à 8 gr. (BUTT, SNELL, OSTERBERG, (180).

2) Les doses moyennes de 2-méthyl-1,4-naphtoquinone sont de 1 à 5 mgr. (Le Docteur ROUSSEL préconise pour sa solution huileuse des doses plus élevées : 10 à 20 mgr. + 10 cg. d'extrait biliaire par 5 mgr. de produit.)

C'est par la bouche, d'une manière générale, que

la vitamine a été administrée avec les résultats les plus constants. L'ingestion de vitamine et de sels biliaires s'est révélée, sans conteste, l'un des moyens les plus propres à relever le taux de la prothrombine. Cependant cette ingestion n'est pas toujours facile du fait qu'il n'est pas possible dans tous les cas d'administrer des substances médicamenteuses par la voie orale. De plus, chez certains malades, l'ingestion de vitamine s'accompagne de nausées assez pénibles et parfois de vomissements. Aussi a-t-on cherché à introduire la vitamine K par la voie parentérale.

DAM et GLAVIND (52) ont utilisé la voie intra-musculaire chez huit malades souffrant d'ictères par rétention. L'injection d'émulsions d'extrait concentré d'alfalfa était suivie d'une diminution de valeurs élevées du coefficient de DAM « R ». Ces résultats n'apparaissaient cependant avec évidence que 5 à 7 jours après. Après ligature du cholédoque chez les jeunes Poulets, ils obtenaient des valeurs élevées de « R », qu'ils réduisaient par une simple injection intra-cardiaque de vitamine. Les voies sous-cutanées et intra-péritonéales se sont montrées efficaces chez le Rat (GREAVES (224). Pour BUTT, SNELL et OSTERBERG, la voie intra-musculaire est de beaucoup inférieure à la voie buccale. Leurs temps de prothrombine étaient peu modifiés après l'injection de quantités aussi considérables que 2.000 mgr. d'extrait d'alfalfa en solution huileuse. Une seule réponse satisfaisante fut obtenue : il s'agissait d'un malade, souffrant d'une sténose du cholodoque vieille de deux ans et demi et qui reçut en 4 jours, 3,2 gr. de concentré d'alfalfa par la voie intra-musculaire. Le temps de QUICK est tombé de 140 à 58 secondes. Dans l'ensemble, leurs résultats n'ont pas été concluants.

Il semble cependant que l'apparition de la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone a transformé le probléme. ANDRUS et LORD (66) montrent que l'injection intramusculaire de la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone relève de façon sûre le taux de la prothrombine sanguine en l'absence de lésions hépatiques sévères. Il suffit d'injecter 2 mgr. pour voir la concentration en prothrombine s'accroître de 48%, parfois dès la huitième heure qui suit l'injection. L'effet de cette simple injection peut durer une semaine à moins que le malade ne subisse une intervention chirurgicale ou que des lésions graves du foie ne surviennent. Enfin, ils confirment l'absence de toxicité de la quinone.

La voie intra-veineuse a été également utilisée. BUTT et SNELL, les premiers, ont injecté de cette façon, chez neuf de leurs malades, 25 à 50 mgr. de phtiocol avec de bons résultats.

Mais les résultats les plus remarquables sont encore dûs à la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone. Administrant ce dernier produit (solution de 10 mgr. dans 100 cc. de sérum physiologique chaud) à 22 malades, NORCROS et MAC FARLAND (132) constatent l'élévation du taux de la prothrombine, sans que les sels biliaires se soient montrés indispensables à cette réascension. Aucun incident ni accident n'est observé. La dose efficace est de 2 mgr. Chez les malades aux fonctions hépatiques normales, cette dose élève le taux de la prothrombine de 50% à 80% en un temps moyen de 7 h. 1/2 et à 100% en 20 heures.

Elle est suffisante pour maintenir le niveau de la prothrombine au-dessus de 90% pendant 4 jours et plus, toujours en l'absence de lésions hépatiques. Dans ce cas en effet, de faibles réponses sont obtenues, réponses lentes à apparaître et de moins lon-

gue durée. En dehors de ces cas, où le foie est sévèrement atteint, les hémorragies sont rapidement jugulées.

En conclusion, la voie parentérale s'impose lorsque l'administration buccale est difficile ou impossible ou qu'une rapide cessation d'accidents hémorragiques s'avère nécessaire.

On a pu craindre que la vitamine K, administrée à doses élevées ou simplement en quantités moyennes à des sujets non carencés, puisse réduire exagérément le temps de coagulation du plasma et entraîner une coagulation intra-vasculaire (G. CHENEY), (51). Cette action de la vitamine n'est nullement prouvée. Elle peut même paraître impossible, si l'on se rapporte aux travaux de WARNER, SMITH et BRINKHOUS (216). Ces auteurs ont, en effet, établi que le plasma normal renferme 200 à 300 fois plus de prothrombine qu'il n'est nécessaire. QUICK avait, par ailleurs, observé que les hémorragies n'apparaissent chez l'homme qu'avec un taux de prothrombine déjà fortement diminué. Bien plus, étudiant l'activité de la 2-méhyl-1,4-naphtoquinone chez le Lapin, MEUNIER, HINGLAIS, BOVET et DREYFUSS, (9) ont montré la possibilité d'une hypervitaminose K, s'accompagnant d'un temps de coagulation prolongé. Toutefois, nous devons ajouter que cet effet anticoagulant de doses très élevées de 2-méthyl-1,4-naphtoquinone n'a pas été décrit chez l'homme.

II) Taux de la prothrombine et action de la vitamine K chez le nouveau-né normal ou en état d'hémorragie

Le danger d'hémorragie chez le nouveau-né dans les premiers jours de la vie est sans doute connu de-

puis fort longtemps, puisque la loi mosaïque, dans la Genèse, spécifie que le jour de la circoncision est le huitième jour après la naissance.

Les hémorragies abondantes sont cependant relativement rares ; aussi ce danger d'hémorragie demeure-t-il presque ignoré jusqu'en 1682, date à laquelle MAURICEAU mentionne, le premier dans la littérature européenne, l'existence chez le nourrisson de saignements de longue durée. CAPURON consacre une étude aux hémorragies du nouveau-né dans son traité en 1820. De nombreux auteurs, depuis, ont étudié la question. En 1911 SCHLOSS et COMMISKEY (235) constatent que la coagulation du sang est normale, retardée ou même absente dans les hémorragies du nouveau-né. Mais c'est WHIPPLE qui a le grand mérite de noter le premier l'absence de prothrombine dans un cas mortel (20). A la suite de cette observation, il émet l'hypothèse que les hémorragies du nouveau-né ont pour cause un défaut de prothrombine.

Comme pour les hémorragies des ictériques, la découverte de la vitamine K et de tests de déficience en prothrombine font faire un progrès capital dans l'étude du syndrome hémorragique du nouveau-né. SMITH et ses collaborateurs confirment l'observation de WHIPPLE, en découvrant un défaut presque absolu de prothrombine dans un cas d'hémorragie sévère chez un nourrisson. Cette découverte les amène à étudier le taux de la prothrombine à la naissance chez des enfants normaux. Ils constatent que les valeurs faibles ne sont pas rares. Chez quatre enfants de 5, 8, 8, et 11 jours la concentration en prothrombine est de 36, 44, 27, et 37%. Le taux de la prothrombine est encore à 42% de la normale chez des nour-

rissons de 2 mois. Depuis cette première étude dont il est inutile de souligner l'intérêt, les travaux se sont multipliés et, à l'heure actuelle, il semble que la dyscrasie hémorragique du nouveau-né puisse être diagnostiquée, prévenue ou guérie de façon simple et constante. Avant d'aborder l'étude du taux de la prothrombine chez le nouveau-né, il nous paraît intéressant d'énumérer très succintement les différentes localisations de l'hémorragie chez le nourrisson et leurs principaux symptômes.

Nous empruntons ces données à la monographie de M. le Professeur JAHIER : « Le Syndrome Hémorragie du Nouveau-né ».

Hémorragies Intra-crâniennes.

Elles se traduisent par les états suivants :

1) Mort apparente. Les principales formes cliniques sont les suivantes :
   a) Forme blanche.
   b) Forme bleue.
   c) Enfant étonné.

2) Etat comateux apparaissant dans les premières heures.

3) Accidents tardifs. Ils apparaissent après un intervalle libre : 2 à 5 jours. Ils se traduisent par des :
   a) Troubles moteurs : dystonies (contracture le plus souvent) et convulsions (avec hyperthermie).
   b) Troubles thermiques variables.
   c) Troubles du poids : chute verticale.
   d) Accès de cyanose : de pronostic grave.
   e) L'ictère est habituel chez le nouveau-né présentant des hémorragies.

Hémorragies digestives : hématémèses et moelena constituent leur traduction clinique.

Hémorragies Ombilicales : elles se produisent au point d'implatation exact du cordon, bien au-dessous de la ligature.

Hémorragies de la Muqueuse Nasale.

Hémorragies des Capsules Surrénales : le tableau clinique est le plus souvent constitué par de la cyanose, puis une pâleur excessive et la mort subite.

Hémorragies Intra-Hépatiques.

Hémorragies des Séreuses Pleurales et Péritonéales.

Hémorragies du Tissu Conjonctif : céphalématome.

Hématome Sous-Cutané Crânien.

Hémorragies de la Peau : simple piqueté hémorragique de la face des enfants nés par le siège ou qui ont présenté un circulaire cervical serré. Au niveau de la moindre érosion de la peau.

Hémorragies Rétiniennes.

1) Les hémorragies sous-conjonctivales sont fréquentes.

2) Les hémorragies rétiniennes ne présentent aucune relation avec la difficulté de l'accouchement.

Formes à Foyers Multiples Successifs.

Les faibles taux de prothrombine trouvés chez le nourrisson en état d'hémorragie ont incité de nombreux auteurs à étudier la prothrombine chez le nouveau-né normal. A leur grande surprise, ils constatent la fréquence de valeurs anormalement basses surtout au cours des huit premiers jours de la vie.

L'accord n'est cependant pas fait sur les modalités de ces variations. Pour certains (SMITH, WARNER et BRINKHOUS, (175), le taux de la prothrombine des nouveaux-nés varie considérablement avec chaque enfant et chez le même enfant avec l'âge. En règle, la valeur de la prothrombine varie de 14 à 39% de la

valeur normale de l'adulte. Ce taux augmente progressivement pour atteindre celui de l'adulte à peu près à la fin de la première année. Utilisant la première technique de QUICK (Temps de prothrombine normal aux environs de 20 secondes), WADDELL et GUERRY (83) étudient avec plus de précision les variations du taux de la prothrombine les premiers jours qui suivent la naissance. Ils constatent tout d'abord la fréquence des temps de prothrombine élevés chez le nouveau-né. En outre, certains enfants présentent une déficience en prothrombine particulièrement prononcée. En général, c'est du deuxième au troisième jour après la naissance que la prothrombine tombe à son niveau le plus bas. La quantité de prothrombine s'accroît ensuite de manière progressive pour atteindre son niveau habituel entre le cinquième et le septième jour. Le temps de coagulation du sang varie dans le même sens que le temps de prothrombine.

DAM, TAGE-HANSEN et PLUM arrivent aux mêmes conclusions : au cours des premiers jours de la vie, il se développe chez le nourrisson une hypoprothrombinémie qui disparaît en une semaine. (26), (27).

Pour QUICK et GROSSMAN (150) la concentration en prothrombine à la naissance est aux environs de 60 à 75% de la valeur normale de l'adulte. (Mesures pratiquées dans le sang du cordon). Ces auteurs constatent également la forte chute de la prothrombine qui survient aussitôt après. Le taux le plus bas s'observerait le premier jour ; il remonterait ensuite le deuxième jour, pour atteindre un niveau presque normal dès le troisième jour.

Enfin ces travaux ont été tout récemment repris par PORTES et VARANGOT. (250). Etudiant le taux de

la prothrombine dans le sang maternel et dans le sang foetal au moment de l'accouchement, à l'aide de la technique de P. MEUNIER, ils obtiennent les résultats suivants : chez 25% des mères et des enfants, le taux de prothrombine est normal. 41% présentent des carences discrètes. Enfin dans 34% des cas, il existe une déficience prononcée en prothrombine.

Ils constatent de plus, que le sang foetal est très pauvre en fibrine. Alors que dans le sang maternel, il existe environ 6 grammes de fibrine par litre de plasma, il s'en trouve à peine 2 grammes dans le sang foetal.

Il ressort de ces travaux, qu'à la naissance, la prothrombinémie est relativement élevée, mais qu'elle s'abaisse rapidement les premiers jours de la vie pour rmonter spontanément à la fin de la première semaine à son niveau normal. Cette hypoprothrombinémie explique le danger d'hémorragie auquel sont exposés les nourrissons dans les jours qui suivent leur naissance. Cette chute en prothrombine doit être attribuée à une carence en vitamine K. L'heureuse action de cette vitamine sur le taux de la prothrombine et sur les hémorragies en apporte la preuve.

WADDELL et GUERRY, comparant les temps de prothrombine de 10 enfants normaux à ceux de 10 enfants normaux également traités par la vitamine K, constatent chez ces derniers que le taux de la prothrombine absolument normal ne présente aucune variation. (83).

Nous avons vu amplement que la faible prothrombinémie traduisait de façon constante un état de carence en vitamine K. Quel est le mécanisme de cette carence chez le nourrisson ? On ne peut chez le nou-

veau-né normal accuser ni le foie, ni l'état du tube digestif. Cependant, chez le nouveau-né syphilitique, particulièrement sujet aux hémorragies, le foie atteint par la maladie peut être rendu responsable de la déficience en prothrombine.

Chez le nourrisson normal, la carence en vitamine K est dûe à l'insuffisance de l'apport alimentaire et bactérien. Epuisant très vite les réserves fournies par la mère, le nourrisson se trouve brusquement en état d'avitaminose K. L'apport alimentaire est extrêmement faible les premiers jours de la vie. D'une part, il ne reçoit aucune alimentation pendant les premières 24 heures ; de l'autre, jusqu'à la montée de lait, il n'absorbe que du colostrum peu riche en corps gras, donc pauvre en vitamine liposoluble. Enfin, au cours de ces tout premiers jours, la flore microbienne intestinale, absente à la naissance, ne se développe que progressivement dans l'intestin du nourrisson et reste extrêmement différente de la flore de l'adulte. On a d'ailleurs constaté que la flore bactérienne intestinale des nourrissons élevés au lait de vache se rapprochait beaucoup plus de celle de l'adulte. Il serait intéressant d'étudier chex ceux-ci le taux de la prothrombine.

Par ailleurs, les recherches de A. SOLER (Cité par M. le Professeur JAHIER) montrent que le lait de femme possède à partir du quatorzième jour de la lactation une action hémostatique. Peut-être faut-il attribuer cette action à une richesse particulière en vitamine K à cette période. Aussi, M. le Professeur JAHIER recommande-t-il « non pas d'interdire le lait de « femme au cours des hémorragies gastro-intestina- « les, mais de le donner à la cuillère. Il y a aussi « avantage, ajoute-t-il, à utiliser le lait d'une nourri-

« ce ayant dépassé le stade de quinze jours de post-
« partum. Lorsque ce n'est pas le tube digestif qui
« saigne, on peut, à plus forte raison, nourrir l'en-
« fant de cette manière. »

Nous avons vu que WHIPPLE, puis WARNER, SMITH et BRINKHOUS et d'autres auteurs ont constaté que la concentration en prothrombine est extrêmement faible chez le nouveau-né en état d'hémorragie.

L'heureuse action de la vitamine sur la diathèse hémorragique des ictériques la fait utiliser par VADDELL et GUERRY chez le nourrisson. Son effet s'est révélé, à coup sûr, remarquable. Ls observations que nous rapportons en font foi.

Observations de WADDELL et GUERRY (83)

1) Un enfant du sexe féminin naît le 12 Février 1939, d'une mère syphilitique, traitée convenablement. Au moment de l'accouchement, la réaction de B. W. était négative. Enfant apparemment normal, du poids de 2.770 gr. L'après-midi du 15 Février, le temps de prothrombine est de 5 minutes 1/2 et le temps de coagulation du sang de 8 minutes. On donne par la bouche 2 cc. de vitamine K. Deux heures plus tard, le temps de prothrombine tombait à 40 secondes et le temps de coagulation du sang à 5 minutes. Après la sortie de l'hôpital, ces temps demeurèrent bas. Le septième jour, ils étaient le premier à 24 secondes, le deuxième à 3 minutes.

2) Un enfant du sexe féminin, du poids de 3.345 gr. et d'apparence normale, naît le 12 Février 1939. Le deuxième jour, à 3 h. 30 de l'après-midi, du sang est prélevé du sinus longitudinal supérieur. Le temps de prothrombine est de 6 minutes. Du sang, retiré d'une

piqûre au talon, montre un temps de coagulation de 9 minutes. Une lente hémorragie de cette blessure dure 12 heures. A 9 h. 30 le lendemain matin, de nouveau, piqûre de la fontanelle ; le temps de prothrombine est de 7 minutes, celui du sang de 11 minutes. 2 cc. de vitamine K sont donnés par la bouche. 1 heure 1/2 après, le premier chiffre tombe à 55 secondes, le deuxième à 4 minutes. le saignottement de la blessure talonnière cesse très vite après l'administration de la vitamine. Après la sortie de l'hôpital, les deux chiffres se maintiennent à un niveau bas et le septième jour ils sont de 23 secondes et de 3 minutes respectivement.

Observation de
DAM, TAGE-HANSEN et PLUM (139).

En Avril dernier, un enfant de 26 jours est admis à l'hôpital, avec ictère, anémie et hémorragie. Une carence en vitamine K étant suspectée, on recherche le temps de coagulation du sang et on dose la prothrombine. Elle se révèle très basse et on traite l'enfant avec de la vitamine K. En moins de 20 jours les hémorragies s'arrêtent.

Observations de WADDELL et LAWSON (111).

1) Hémorragie, après circoncision, pendant 3 heures. Temps de prothrombine : 77 secondes. Temps de coagulation du sang : 6 minutes et demie.

2) Hémorragie, après section du frein de la langue, pendant 5 heures. Temps de prothrombine : 75 secondes. Temps de coagulation : 10 minutes. Arrêtée en 2 heures par la vitamine K.

3) Hématémèse à deux reprises. Hémorragie du cordon, pendant 5 heures. Temps de prothrombine : 3 min. 1/2. Arrêtées par la vitamine K en 3 heures 1/2.

4) Hémorragies de la fontanelle et de piqûres au talon pendant 14 heures. Apparition d'une paralysie faciale droite et de nystagmus. Mort par hémorragie intra-crânienne le deuxième jour. Temps de prothrombine dans le sang du cordon : 1 min. 40 sec. Temps de coagulation du sang supérieur à 15 minutes.

5) Céphalématome à la naissance. Temps de prothrombine : 40 sec. à 48 heures.

6) Saignement d'une piqûre au talon pendant 2 heures. Temps de prothr. : 6 min Temps de coagulation du sang : 9 minutes.

7) Prématuré mort le 14ème jour. Une hémorragie intra-crânienne insoupçonnée est découverte post-mortem. Temps de prothr. : 26 secondes. Temps de coagulation du sang : 5 min. 1/2.

8) Saignement au niveau d'érosions de la face et d'une piqûre au talon pendant 4 heures. Temps de prothr. : 8 minutes. Temps de coagulation : 8 min. Arrêté par la vitamine K en 2 heures 1/2.

9) Saignement d'une piqûre du talon pendant 3 heures. Temps de prothr. : 72 sec. Temps de coagulation : 11 min. Arrêté par la vitamine K.

10) Large céphalématome. Temps de prothr. à 24 heures : 31 sec. Temps de coagulation : 9 minutes.

11) Saignement profus, pendant 7 heures 1/2, du frein de la langue sectionné. Temps de prothr. : 65 sec. Temps de coagulation : 10 min. Arrêté par la vitamine K en 3 heures 1/2.

12) Hémorragie après circoncision pendant 5 heures. Temps de prothr. : 32 sec. Temps de coag. : 6 min. 1/2. Arrêtée par la vitamine K en 1 heure 1/2.

13) Hémorragies spontanées de la muqueuse buccale pendant 2 heures. Temps de prothr. : 48 sec.

Temps de coagulation : 9 min. Arrêtées par la vitamine K en 1 heure 1/2.

14) Enfant de 6 jours saignant du cordon après trauma, pendant 12 heures. Temps de prothr. : 59 sec. Temps de coagulation : 8 min. Vitamine K. En 2 heures le temps de prothrombine tombe à 31 sec. et le temps de coagulation à 6 min. En 8 heures, le temps de coagulation tombe à 3 minutes.

Tout récemment PONCHER et KATO ont traité, avec d'excellents résultats, 22 cas d'hémorragies chez des nouveau-nés, à l'aide de la vitamine K. (264).

Ces hémorragies se répartissaient comme suit :

Hématémèses	: 16
Melaena	: 8
Omphalorragies	: 8
Hémorragies cutanées	: 3
Symptômes d'hémorragies cérébrale	: 3
Hématuries	: 2

Dans la plupart des cas, deux ou trois de ces hémorragies s'associaient chez le même enfant. En moyenne, ils constatent l'apparition de l'hémorragie 54 heures après la naissance ; la plus précoce est apparue à la 24ème heure ; la plus tardive à la 96ème. Dans 10 cas, le temps de prothrombine était en moyenne de 210 secondes ; le plus court étant de 110 secondes, le plus long de 272 secondes. Dans 12 cas, ce temps était supérieur à 5 minutes. Chez tous, après le traitement, le temps moyen est tombé à 26 sec. Cette chute, dans la plupart des cas, s'est produite 2 à 6 heures après l'administration de vitamine K. Les préparations de vitamine utilisées étaient les suivantes :

1) 2-méthl-1,4-naphtoquinone (K 3) per os.

2) 2-méthyl-1,4-aminonaphtolhydrochloride (K5) en injections intra-musculaires et sous-cutanées.

3) Solution de 2-méthyl-1,4-naphtoquinone dans le bisulfite de sodium, en injections intra-musculaires et sous-cutanées.

Aucune injection intra-musculaire ou intra-veineuse de sang n'a été pratiquée, aucune anémie sévère n'étant survenue Seul du sérum a été injecté dans les cas de déshydratation prononcée. Les doses utilisées variaient de 1 à 10 mgr.

Sous la direction de M. le Professeur LAFFONT et du Dr. BOURGAREL, nous avons étudié également le taux de la prothrombine chez la femme enceinte au moment de l'accouchement et chez l'enfant au cours des premiers jours qui suivent la naissance.

Nous avons prélevé le sang chez la mère par ponction veineuse au pli du coude ; chez l'enfant, au niveau du cordon à la naissance, et par ponction du sinus longitudinal supérieur par la suite. Nous avons pratiqué ces ponctions au niveau de la fontanelle postérieure comme le recommande M. le Professeur JAHIER.

Nous avons obtenu les temps de prothrombine figurés sur les tableaux des pages 112 et 113.

Nous rapportons, de plus, deux cas d'hémorragies que nous avons observés dans le service de M. le Professeur LAFFONT.

19) Il s'agit d'un enfant du sexe masculin, né le 20 Mai 1941. Dans les antécédents maternels, on retrouve :

Trois enfants mort-nés.

Trois avortements.

Un enfant mort à cinq mois.

Deux enfants vivants.

Au cours de la dernière grossesse, une réaction de B. W. s'est montrée positive. Un traitement a été ins-

titué, mais n'a pas été poursuivi. L'accouchement a eu lieu le 20 Mai, un peu avant terme. (Terme probable le 6 Juin). Au cours de cet accouchement on note une procidence du cordon, survenue après la rupture de la poche des eaux. L'enfant naît étonné. Il est ranimé au bout d'une demi-heure grâce aux soins habituels : frictions alcoolisées, respiration artificielle, bouche à bouche. Il pèse 3.280 gr. Le coefficient foeto-placentaire est de : 4,5. Le premier et le deuxième jour, l'enfant se porte bien ; il est traité par des frictions mercurielles. A la fin du cinquième jour, l'enfant paraît fatigué, se plaint sans cesse. Il est mis en couveuse. Le lendemain l'état s'aggrave. Le surlendemain, le septième jour après la naissance, il présente, le matin, des accès de cyanose avec contracture. Il meurt à 6 heures du soir en pleines convulsions, en même temps qu'une émission de sang se produit par la verge. Nous avons prélevé du sang quelques heures avant la mort, au niveau de la fontanelle postérieure. Le temps de prothrombine s'est révélé être de 35 secondes, ce qui correspond à une concentration en prothrombine inférieure à 10%. (Nous n'avons pu à aucun moment doser la prothrombine chez la mère.)

20) Il s'agit d'un enfant né par la face, présentant un volumineux céphalématome.

Nous pratiquons le premier jour un dosage de prothrombine. Le temps de QUICK est supérieur à 15 minutes. Chez la mère ce temps est de 14 secondes, par conséquent tout à fait normal. Nous administrons à l'enfant, dans la journée, 5 mgr. de 2-méthyl-1,4-naphtoquinone. Dès le lendemain, la prothrombine remonte à son niveau habituel (100%) et se maintient à ce taux les jours suivants. L'évolution du céphalématome se fait normalement.

Obs.	Mère	Cordon	1er. Jour	2e Jour	3e Jour	4e Jour	5e Jour	6e Jour	7e Jour
1	17 sec.	17 sec.	29 sec.		20 sec.				
2	18 sec.	18 sec.	20 sec.		17 sec.		13 sec.		
3	18 sec.	18 sec.	> 5 min.	Vit. 2 mgr.	17 sec.		12 sec.		
4	15 sec.	18 sec.		18 sec.	Ictère 18 sec.	*6 min.*	Vit. 2 mgr.	16 sec.	
5	13 sec.	19 sec.			*1 min.* Mort				
6	17 sec.	17 sec.		16 sec.				12 sec.	
7	15 sec.	15 sec.		21 sec.					14 sec.
8	15 sec.	15 sec.		16 sec.	14 sec.				
9	16 sec.	19 sec.	Ictère ++ 27 sec.					14 sec.	

Obs.	Mère	Cordon	1er. Jour	2e Jour	3e Jour	4e Jour	5e Jour	6e Jour	7e Jour
10	15 sec.	15 sec.				Vit. 2 mgr.	id.	14 sec.	
11	15 sec.	> 15 sec.	33 sec.		24 sec.	Vit. 2 mgr. 15 sec.			
12	13 sec.	16 sec.	30 sec.		13 sec.				
13	14 sec.		25 sec.	33 sec.	> 15 min.	Vit. 2 mgr. 5 *min.*	Vit. 4 mgr. 14 sec.		
14	13 sec.		15 s. - 12 s.	Vit. 2 mgr. 13 sec.	Vit. 2 mgr. 13 sec.	Vit. 2 mgr. 13 sec.	Vit. 2 mgr.	Vit. 2 mgr. 13 sec.	
15	12 sec.		15 s. - 14 s.	Vit. 2 mgr. 14 sec.	Vit. 2 mgr. 14 sec.	Vit. 2 mgr. 14 sec.	Vit. 2 mgr.	Vit. 2 mgr. 13 sec.	
16	13 sec.	14 sec.	18 sec.	Vit. 2 mgr. 14 sec.	Vit. 2 mgr. 15 sec.	Vit. 2 mgr. 16 sec.	Vit. 2 mgr. 13 sec.		
17	Eclampt. 14 sec.	21 sec.	Vit. 2 mgr. 14 sec.	Vit. 2 mgr. 14 sec.					
18	16 sec.	16 sec.	Vit. 2 mgr. 14 sec.	Vit. 2 mgr. 14 sec.	Vit. 2 mgr. 14 sec.	Vit. 2 mgr. 14 sec.			

Erratum : Obs. 11 — Cordon. Lire : > 15 min. et non 15 sec.

Les résultats que nous avons obtenus chez les enfants normaux et que nous avons figurés sur les tableaux permettent les conclusions suivantes :

1°) Chez la mère, dans 8 cas sur 19, soit dans la proportion de 42%, les temps de prothrombine variaient entre 12 et 14 secondes. (Cas : 5, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20.) Ces temps correspondent à une prothrombine normale. La prothrombine est encore à un taux presque normal, dans 5 cas (proportion de 26%). Dans les observations 4, 7, 8, 10, 11, le temps de prothrombine est en effet de 15 sec. (75% de prothrombine). Par contre, quatre fois (21% des cas) nous avons rencontré un taux de prothrombine compris entre 50 et 33%. (Cas 1, 6, 9, et 18). Enfin, chez deux femmes (10% des cas) la concentration en prothrombine était d'environ 28% (temps de prothrombine : 18 sec). Tous ces dosages ont été faits au cours du travail. Chez la femme, au moment de l'accouchement, la prothrombine est donc à un taux normal dans près des 2/3 des cas (taux de prothrombine entre 75 et 100%). Dans le tiers restant, il existe une déficience nette, surtout prononcée dans un cas sur dix. Mais en aucune cas, le taux de prothrombine n'atteint le taux critique de A. J. QUICK (25%).

Cette insuffisance en prothrombine implique une certaine carence en vitamine K. Comme le remarquent PORTES et VARANGOT, cette carence maternelle n'est pas signalée par les auteurs américains. Peut-être faut-il l'attribuer aux restrictions alimentaires actuelles.

2°) Nous avons également dosé la prothrombine dans le sang du cordon, au cours de quinze accouchements. Neuf fois, nous avons retrouvé les mêmes taux que chez la mère. (Cas 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 16 et

18). Six fois, ces taux étaient inférieurs. (Cas 4, 5, 9, 11, 12, 17). Dans un cas, le taux de prothrombine était normal (16). Dans trois cas, ce taux était de 75%. (7, 8, 10). Dans quatre cas, la concentration en prothrombine descendait à 50% et moins. (1, 6, 12, 18). Chez les sept autres, (2, 3, 4, 5, 9, 11, 17,) elle était comprise entre 28 et moins de 10%.

Au total, il existe une déficience marquée en prothrombine, chez le nouveau-né, dès la naissance, dans près de la moitié des cas. Cette déficience coexiste, en général, soit avec une déficience chez la mère, (1, 2, 3, 4, 6, 9, 18,) même discrète, soit avec un accouchement laborieux. (11, accouchement par le siège avec manœuvre de CHAMPETIER DE RIBES. 12 : forceps au détroit supérieur, hémorragie de la délivrance assez accusée pour nécessiter une transfusion de sang. 17 : crise d'éclampsie au cours du travail, forceps.) De toutes façons, nous n'avons jamais rencontré chez le nouveau-né un taux de prothrombine supérieur à celui de la mère.

Aucune femme n'a reçu de vitamine K. Cependant, d'après ces résulatts, nous pouvons prévoir que l'administration de vitamine à la mère dans les jours qui précèdent l'accouchement doit pouvoir relever le taux de la prothrombine maternelle et foetale au moment de la naissance.

3°) Quel que soit le taux de prothrombine dans le sang du cordon, il diminue chez le nouveau-né au cours des trois ou quatre premiers jours qui suivent la naissance. Huit nourrissons normaux que nous avons ponctionnés le premier jour présentaient des taux de prothrombine compris entre 28 et moins de 10% de la concentration normale. (1, 2, 3, 9, 11, 12, 13, 16.) Cette chute de la prothrombine s'accusait en-

core, parfois même davantage, le deuxième jour. Il en était de même au troisième jour, sauf dans deux cas (8 et 12) où la concentration en prothrombine avait déjà repris son taux normal. Dès le troisième jour, en effet, le taux de la prothrombine s'accroît spontanément pour atteindre son niveau normal vers le cinquième ou sixième jour. Chez deux nourrissons cependant, nous avons constaté dès le premier jour, à deux reprises, un temps de prothrombine normal (14 et 15). Dans ces deux cas, nous devons remarquer que le temps de prothrombine était particulièrement bas (13 et 12 sec.) chez la mère.

Chez les nourrissons présentant des hémorragies, la prothrombinémie reste constamment basse. Nous avons observé deux cas d'hémorragie qui se sont terminés, tous deux, par la mort.

Dans l'observation 19, nous avons vu que la prothrombine était extrêmement faible le septième jour (moins de 10%).

Dans l'autre cas (5) le temps de prothrombine était de 1 minute le troisième jour, jour de la mort. Il s'agissait d'un enfants en état de cyanose presque dès sa naissance ; à l'autopsie, nous avons découvert une pleurésie purulente hémorragique.

4°) Nous devons dire quelques mots des deux cas d'ictère banal que nous avons observés au cours de notre étude. Les rapports de l'ictère banal du nouveau-né et du taux de la prothrombine sanguine ont été très discutés. Pour DAM, TAGE-HANSEN et PLUM, la triade ictère, anémie, hémorragies du nouveau-né traduit une carence en vitamine K. Les faibles taux de la prothrombine constatés par ces auteurs le prouvent. (Remarquons qu'il ne s'agit plus dans ce cas de l'ictère dénommé physiologique).

Pour A. J. QUICK il n'existe aucune relation entre l'ictère physiologique et l'hypoprothrombinémie habituelle des premiers jours de la vie. Dans de nombreux cas cet auteur a trouvé des temps de prothrombine parfaitement normaux ; alors que d'autres nourrissons non ictériques, placés exactement dans les mêmes conditions, présentaient les variations habituelles du taux de la prothrombine.

Dans notre observation 4, nous avons constaté, avec le Dr. BOURGAREL, l'apparition au troisième jour d'un ictère d'intensité moyenne. Dès le lendemain, le temps de prothrombine s'élevait de 18 sec. (28%) à 6 min. (moins de 10% de prothrombine). Le cinquième jour, l'enfant reçoit 2 mgr. de vitamine et le sixième, la prothrombine est à 50% de la normale.

Dans le cas 9, nous n'avons pas administré de vitamine K. Le taux de la prothrombine était de 50% chez la mère, de 25% dans le sang du cordon. Dès le premier jour apparaît un ictère très foncé. Le taux de prothrombine est aux environs de 10% (27 sec). Le sixième jour, il remonte spontanément, l'enfant étant encore ictérique, à 100% (14 secondes).

Il semble donc qu'il puisse exister une certaine relation entre l'ictère physiologique du nouveau-né et le taux de la prothrombine, une faible prothrombinémie pouvant s'observer dans ce cas. Pour assurer la restauration de la prothrombine, l'administration de vitamine K ne paraît pas indispensable, si le nouveau-né ne présente pas d'hémorragies.

5°) Chez les nouveau-nés normaux, l'administration de vitamine K (K Thrombyl) s'est révélée très efficace. Une dose de 2 mgr. suffisait à ramener dès le lendemain le temps de prothrombine aux environs de la normale. Dans un cas (3), la vitamine a été adminis-

trée le deuxième jour. Le temps de prothrombine, la veille supérieur à 5 min. est tombé le lendemain de l'ingestion à 17 sec. Dans le cas 16, de 18 sec. le premier jour, ce temps est descendu à 14 sec. le lendemain. Enfin, chez deux nourrissons (17 et 18) le traitement a été institué dès la naissance. A la fin du premier jour la concentration en prothrombine était de 100% et s'est maintenue telle les jours suivants.

6°) Cette action de la vitamine K n'a pas été moins remarquable dans les cas pathologiques. Deux de nos observations en apportent la preuve. Dans l'une (13), il s'agissait d'une enfant débile dont l'accouchement avait été assez laborieux. Malgré une prothrombinémie normale chez la mère, le temps de prothrombine, s'élevant progressivement, était au troisième jour supérieur à 15 minutes. Jugeant le cas inquiétant, nous avons administré aussitôt 2 mgr. de 2-méthyl-1,4-naphtoquinone. Le lendemain, le temps de prothrombine est de 5 min. Nous doublons la dose de vitamine K et 24 heures après, ce temps est revenu à la normale.

Dans l'observation 20, (céphalématome), nous avons administré d'emblée 5 mgr. de vitamine après un premier dosage qui nous avait révélé une prothrombinémie très faible. Dès le lendemain, nous obtenions un temps de 14 secondes.

Conclusions

Conclusions

Il ressort de cette étude que la vitamine K est indispensable pour assurer une coagulation normale du sang.

La vitamine K, vitamine liposoluble, est assez largement répandue dans la nature pour que l'apport alimentaire puisse être assez abondant. Elle est de plus fabriquée en grosses quantités par les bactéries intestinales. C'est à ces deux sources que l'organisme puise la vitamine nécessaire à l'édification de la prothrombine sanguine par le foie.

Cette édification n'est possible qu'avec :

1) Un apport en vitamine suffisant.
2) Un cours de la bile normal.
3 Une paroi intestinale saine.
4) Une cellule hépatique intacte.

Lorsqu'un de ces facteurs fait défaut, il se produit une chute de la prothrombine et un état hémorragique apparaît. C'est ce qui se passe :

1) Chez le nouveau-né où l'apport alimentaire et bactérien est insuffisant pour ne pas dire nul.

2) Dans l'ictère par rétention où l'absence de bile dans l'intestin trouble l'assimilation de la vitamine liposoluble.

3) Dans certaines affections comme la polypose intestinale, la colite ulcéreuse chronique, la sprue où le mauvais état de la paroi de l'intestin empêche également toute absorption de la vitamine.

4) Dans les affections du foie enfin, où l'effet du traitement par la vitamine K est très variable et peut

même être nul selon la gravité des lésions hépatiques.

Par contre, la vitaminothérapie K s'est montrée très efficace dans l'ictère par rétention et dans l'hémorragie du nouveau-né. Au cours de l'ictère par rétention, s'observe fréquemment une chute de la prothrombine. Cette chute est constante et prononcée lorsque surviennent des hémorragies ou qu'une opération est pratiquée. L'administration de vitamine K et de sels biliaires prévient ou guérit, suivant les cas, ces hémorragies.

De nos recherches personnelles résultent les faits suivants, en accord avec les observations de WADDELL et GUERRY, de QUICK, de PONCHER et KATO. Chez le nouveau-né, à la naissance, le taux de la prothrombine est normal ou légèrement abaissé. Ce taux diminue le premier jour, davantage encore le deuxième et le troisième, pour remonter spontanément à sa valeur normale vers le septième jour. Il existe donc un danger d'hémorragie chez la plupart des nourrissons au cours des premiers jours de la vie.

Cette hypoprothrombinémie, plus ou moins accusée suivant les cas, paraît présenter certains rapports avec l'ictère du nouveau-né, puisque les taux de prothrombine très bas se sont rencontrés chez des nourrissons atteints d'un ictère prononcé.

A l'origine de cette hypoprothrombinémie physiologique, on peut incriminer un apport en vitamine insuffisant et parfois une mauvaise cellule hépatique (tare congénitale).

Le traitement par la vitamine K combat avec une grande efficacité cette hypoprothrombinémie. Grâce à la vitamine K on arrive à juguler en quelques heures les hémorragies du nouveau-né, qu'elles soient

lentes et progressives comme dans le céphalématome ou certaines hémorragies intra-crânienne, ou même brutales et massives comme certaines hémorragies gastro-intestinales.

Il résulte de nos recherches qu'il existe des relations étroites entre la richesse en vitamine K de l'organisme maternel et celle du nouveau-né. Lorsque nous avons reconnu chez la mère une prothrombinémie élevée, le nouveau-né présentait un taux de prothrombine normal le premier jour.

Par contre, lorsque nous trouvions pour la mère un temps de prothrombine prolongé, l'enfant montrait une déficience en prothrombine particulièrement accusée.

Il nous paraît donc souhaitable d'administrer, comme cela se fait systématiquement dans de nombreux hôpitaux américains, de la vitamine K à toute femme enceinte avant et après l'accouchement et à tous les nouveau-nés pendant les huit premiers jours qui suivent la naissance.

Bibliographie

Bibliographie

(1) Absorption of Water - Soluble vitamin from intestinal tract (Warner, Flynn). Proc-Soc. Exper. Biol. and Med. 44 : 607, June '40.

(2) Action of naphtoquinones and naphtoquinones derivatives : preliminary report. - Sjogren-Ztschr. F. Physiol. Chem. (Hft. 3-5) 262 : I-III '40.

(3) Action of synthetic vitamin (2-méthyl - 1,4 - naphtoquinone) on coagulation time (prothrombin concentration) in blood in pulmonary tuberculosis ; significance in hemoptysis (Bergami, Guzzi). Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. 15 : 471, Avril 40.

(4) Action of synthetic vitamin on prothrombin content of blood of normal rabbits (Bergami, Guzzi). Bull. Soc. Ital. Biol. Sper 15 : 471. Avril 1940.

(5) Active dérivatives of 2-methyl - 1,4 - hydronaphtoquinone. (Ansbacher, Fernholz, Dolliver). J. Am. Chem. Soc. 62 : 155, Jan.' 40.

(6) Activity of 2-methyl - 1,4 naphtoquinone ; clical use in obstructive Jaundice. (Macfie, Bacharah, Chance). Brit. M. J. 2 : 1220, Dec. 23, 1939.

(7) Activity of naphtoquinones (Fernholz, Ansbabacher, Mac Phillamy.) J. Am. Chem. Soc. 62 : 430. Feb.' 40.

(8) Antihemorrhagic activity of certain naphtoquinones (Almquist, Klose.) J. Am. Chem. Soc. : 61 : 1923. July' 39.

(9) Antihemorrhagic activity of 2 methyl - 1,4 - naphtoquinone in rabbit and possibility of hypervitaminosis (Meunier, Hinglais, Bovet, Dreyfuss.) Compt. Rend. Acad. d. Sc. 210 : 454, 18 Mars 40.

(10) Antihemorrhagic activity of tetrasodium 2 methyl - 1,4 - naphtohydroquinone diphosphoric acid ester and other naphtoquinone derivatives (J. Lee, Solmssen, Steyer Mark, Foster). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 45 : 407. Cct. '40.

(11) Antihemorrhagic factor of mammalian liver fat (Wiles, Maurer). Science 89 : 293. March 31, 1939.

(12) Antihemorrhagic vitamin (Almquist) Poultry Science 16 : 166 May 37.

(13) Antihemorrhagic vitamin ; further studies (Almquist.) J. Biol. Chem. 120 : 635. Sept' 37.

(14) Antihemorrhagic vitamin (Karrer) Schweiz, Med. Wchnschr. 70 : 537. June 15, '40.

(15) Antihemorrhagic vitamin of the chick (Dam, Henrik, Schönheyder, Fritz) Nature. 135 : 652, April 27, '35.

(16) Id. Biochem. J. 29 : 1273 June' 35.

(17) Antihemorrhagic vitamin (Quagliariello) Athena 9 : 70 March' 40.

(18) Antihemorrhagic vitamin : structure, properties and clinical applications. (Harrop) Rev. Med. Cir. do Brasil. 48 : 39 Jan' 40.

(19) Alimentary avitaminosis in rats (Dam, Glavind) Ztschr. f. vitamin forsch 9 : 71, '39.

(20) Antithrombin and Prothrombin factors (Whipple) Arch. Int. Med. 12 : 637 Dec.' 13.

(21) Application of recent contributions in basic medical sciences to surgical practice. (Ivy, Gray) Internat. Abstr. Surg. 69 : 1, '39. In Surg. Gyn. & Obst. July '39.

(22) Application of the tissue extract method for the standardization of heparin. Skandinav, Arch. f. Physiol. 82 : 221, '39. (Dam, Henryk).

(23) Assay of concentrates (Thayer and oth.) Proc-Soc-Exper-Biol. & Med. 40 : 478, March, 1939.

(24) Assay of vitamins K1 and K2 (Thayer, and oth.) Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 41 : 194, May' 39.

(25) Assay procedure for vitamin K (Almquist, Stockstad) J. Nutrition, 14 : 235, Sept. ' 37.

(26) Avitaminosis in infants as cause of hemorrhagic diathésis (Dam, Tage-Hansen, Plum). Uges K. f. Laeger. 101 : 896, Aug. 3, '39.

(27) Avitaminosis K in infants and hemorrhagic diathesis (Dam) J. A. M. A. 113 : 1846, '39.

(28) Biossay of water soluble antihemorrhagic compounds by intravenous administration (Richert and oth.) Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 44 : 601, June 40.

(29) Bleeding tendency and prothrombin deficiency in biliary fistula dogs : effect of feeding bile and vitamin K. (Smith, Warner, Brinkhous,

Seegers). J. Exper. Med. 67 : 911, June 38.

(30) Bleeding tendency and vitamin K. - J. A. M. A. 113 : 1846, '39.

(31) Bleeding tendency in jaundice (Ivy, Shapiro, Melnick) Surg. Gynec. et Obst. 60 : 781 April 1935.

(32) Bleeding tendency in obstructive jaundice and its correction (Olson Menzel) Surgery 6 : 206, Aug. 1939.

(33) Bleeding tendency of obstructive jaundice : prothrombin deficiency and dietary factors (Warner, Brinkhous, Smith) Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 37 : 628 Janv. '38.

(34) Blood coagulation disturbances (Sanford) J. Missouri M. A. 37 : 409, Octobre 1940.

(35) Changes in hen's blood produced by a diet of sprouted soy beans (Horvath) Am. J. Physiol. 94 : 65, July '30.

(36) Chemical and physical studies on antihemorragic vitamin (Almquist) J. Biol. Chem. 117 : 517 Feb. '37.

(37) Chemical concentration (Dam, Lewis), Biochem. J. 31 : 17, Janv. '37.

(38) Chemical relation of naphtoquinones and antihemorrhagic vitamin (Gunez, Mugica) Rev. de Med. Y. Cir. Habana. 47 : 471, Oct. 31, '40.

(39) Chemistry of the lipids of Tubercle Bacilli (Anderson, Newman) J. Biol. Chem. 101 : 773. Aug 1933.

(40) Cholesterol metabolism in chikens and chicken eggs (Dam.) Biochen Ztschr. 215 : 475, '29.

(41) ;Cholesterol synthesis in the animal body (Dam.) Ibid. 220, 158, '30.

(42) Clinical and experimental studies on vitamin K. - J. A. M. A. 113 : 380 July '39. (Smith, Ziffren, Owen, Hoffman).

(43) Clinical application (Butt) Illinois. M. J. 78 : 509 Dec. '40.

(44) Clinical application of the hippuric acid and the prothrombin tests (Quick) Am. J. Clin. Path. 10 : 222 March, '40.

(45) Clinical efficacy of naphtoquinone derivatives in disorders of blood coagulation ; comparison with effects of vitamin K. (Koller) Schweiz. Med. Wchn-schr. 69 : 1159. Nov. 11, '39.

(46) Clinical investigations of factors causing prothrombin déficiencies ; significance of liver in their production and correction (Andrus, and Lord.) Arch. Surg. 41 : 596, Sept., '40.

(47) Clinical significance of prothrombin as factor in hemorrhage (Quick), Pensylvania M. J. 43 : 125, Nov. '39.

(48) Clinical studies (Hult) Nord. Med. (Hygiea) 6 : 936 May 18, '40.

(49) Clinical Use : further observations (Weir, Butt, Snell). Am. J. Digest. Dis. Sept : 485, Nov, '40.

(50) Clinical Use of synthetic substance resembling vitamin K. (2 Methyl - 1,4 - naphtoquinones) (Allen, Julian). Arch. Surg. 40 : 912 May '40.

(51) Clinical value (Cheney) J. A. M. A. 115 : 1082, Sept, 28, '40.

(52) Clotting power of human and mammalian blood in relation to vitamin K. (With application in various diseases, especially obstructive jaundice). (Dam, Glavind). Acta . Med. Scandinav. 96 : 108, '38.

(53) Coagulation defect in sweet clover disease and in hemorrhagic chick disease of dietary origin ; consideration of source of prothrombin (relation to vitamin K.) (Quick) Am. J. Physiol. 118 : 260 Feb, '37.

(54) Comparative activities of antihemorrhagic compounds (Almquist, Klose) Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 45 : 55, Oct, '40.

(55) Complete Biliary fistula of 4 years duration with hemorrhagic tendency (Ferguson, Calder). Am. J. Dijest. Dis. 6 : 722. Dec. '39.

(56) Complication and sequelae of obstructive jaundice with special reference to hemorrhagic diathesis (treatment with vitamin K) (Snell) Mississipi Doctor 17 : 1, June '39.

(57) Concentration of prothrombin in blood of babies (3 to 7 days old) (Quick, Grossman). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 40 : 647. April 1939.

(58) Constitution of vitamin K2 (Binkley, McKee, Thayer, Doisy). J. Biol. Chem. 133 : 721. May 1940.

(59) Constitution and synthesis of vitamin K1. (Mc Corquodale and oth.) J. Biol. Chem. 131 : 357. Nov. '39.

(60) Control of hemorrhage in jaundiced bleeder (Smith and oth.) J. Iowa M. Soc. 20 : 377. Aug. '39.

(61) Control of hemorrhagic tendencies (Walters). Surg. Gynec. and Obst. 70 : 308 Feb. (2A) '40.

(62) Control of post-operative bleeding in obstructive jaundice (Stewart, Rourke). Ann. Surg. 110 : 693. Oct. '39.

(63) Control of prothrombin deficiency in obstructive jaundice (Stewart, Rourke). J. A. M. A. 113 : 2223. '39.

(64) Control of therapy ; conpensatory mechanisms at low prothrombin levels (Ziffren, Owen, Hoffman, Smith). Proc. Soc. Exper. Biol. Biol. & Med. 40 : 595.

(65) Convenient procedures for preparation of antihemorrhagic naphtoquinone compounds. (Fieser). J. Biol. Chem. 133 : 391. April '40.

(66) Correction of prothrombin deficiences by means of 2-methyl-1,4-naphtoquinone injected intra muscularly (Andrus, Lord) J. A. M. A. 114 : 1336. April 6, '40.

(67) Cristals with vitamin potency (Almquist). Nature, London 140 : 25. July 3, '37.

(68) Deficiency and prothrombin levels ; effect of vitamin K administration (Tidrick, Joyce, Smith). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 42 : 853. Dec. '39.

(69) Deficiency as cause of hemorrhagic diathesis in sprue (Engel) Med. Welt. 13 : 120. Janv. 28, '39.

70) ;Deficiency in absence of jaundice (Mackie) New-York State. J. Med. 40 : 987. July 1, '40.

(71) Deficiency in case of gallbladder disease without clinical jaundice or hepatitis (Cheney). Am. J. Digest. Dis. 7 : 521. Dec. '40.

(72) Deficiency in man ; study of four non-jaundiced patients with dietary defiency (Kark, Lozner). Lancet 2 : 1162, Dec. '39.

(73) Deficiency of prothrombin associated with various intestinal disorders ; treatement with antihemorrhagic vitamin (Clarc, Dixon, Butt, Snell). Proc. Staff. Meet., Mayo, Clin. 14 : 407. June 28, '39.

(74) ;Delayed prothrombin clotting time in avitaminosis A and pellagra-like chicks (Mason, Smith). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 41 : 583 June '39.

(75) Determination (Almquist, Klose). Biochem. J. 33 : 1055. July '39.

(76) Determination by curative blood-clotting method (Dam, Glavind). Biochem. J. 32 : 1018. June '38.

(77) Determination of prothrombin (Quick). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 42 : 788. Dec. '39. J. A. M. A. 112 : 2552. '39.

(78) Dietary hemorrhagic disease in chicks (Almquist, Stockstad). Nature. 136 : 31. July 6. '35.

(79) Diseases of the liver VII : Further studies in experimental obstructive jaundice (Snell, Green, Rowntree). Arch. Int. Med. 40 : 471. Oct. '27.

(80) Distribution and Chemical properties ; methods of preparation and assay (Osterberg). Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 13 : 72. Feb. 2, '38.

(81) Disturbance in coagulation of blood in obstructive jaundice and its treatment (Koller, Wurhmann). Klin. Wchnschr : 18 : 1058. Aug. 5, '39.

(82) Effect in avitaminosis produced by dietary deficiency and experimental occlusive jaundice in chickens (Dam, Glavind). Ztschr. f. Vitamin forsch : 10 : 71, '40.

(83) Effect on clotting time of prothrombin and blood with special reference to unnatural bleeding of newly born (Waddell, Guerry). J. A.M.A. 112 : 2259. June 3, '39.

(84) Effect on coagulation of blood (Koller). Helvet. Med. Acta. 6 : 686. Dec. '39.

(85) Effect on coagulation of blood (Perez). Arch. latino am. de cardiol. y hemat. 10 : 133. May June, '40.

(86) Effect on hypoprothrombinemia of experimental liver injury (Brinkhous, Warner). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 44 : 609. June, '40.

(87) Effect on patients in labor (Fitzgerald, Webster). Am. J. Obst. and Gynec. 40 : 413. Sept.'40.

(88) Effect of bile and vitamine K on experjmentally produced hemorrhagic diathesis in huhuman with total externa biliary fistula (Zuckerman, Kogut, Jacobi, Cohen). Am. J. Digest. Dis. 6 : 332. July '39.

(89) Effect of choleic acid and vitamin K on prothrombin levels of bile fistula rats (Cohn, Schmidt). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 41 : 443. June '39.

(90) Effect of intrapartum and neonotal administration of synthetic vitamin K analogues on newborn (Macpherson, McCallum, Haultain). Brit. M. J. 1. : 839. May 25, '40.

(91) Effect of hepatectomy on plasma prothrombin and utilization of vitamin K (Andrus, Lord, Moore). Surgery, 6 : 899. Dec. '39.

(92) Effect of viosterol in jaundice (Mc Nealy, Shapiro and Melnick). Surg. Gynec. and Obst. 60 : 785. April '35.

(93) Estimation of antihemorrhagic vitamin (Almquist, Mecchi, Klose). Biochem. J. 32 : 1897. Nov. '38.

(94) Examination and determination of 2-Methyl-1,4-naphtoquinone (Pinder, Singer). Analyst 65 : 7. Jan. '40.

(95) Experimental obstructive jaundice. Its effect on fibrinogen and coagulation of the blood (Moss). Arch. Surg. 26 : 1. Jan. '33.

(96) Extensions of vitamin K1 synthesis (Fieser and oth). J. Am. Chem. Soc. 62 : 2861. Oct. '40.

(97) Factors governing absorption and utilization of vitamin K (Snell, Butt). Tr. A. Am. Physicians, 54 : 38, '39.

(98) ;Factors influencing the incidence of dietary homorrhagic disease in chicks. (Almquist, Stokstad). J. Nutrition. 12 : 329. Oct. '36.

(99) Factors influencing plasma prothrombin in newborn infant (Hellman, Shettles). Bull. Johns Hopkins Hosp. 65 : 138. July, '39.

(100) Factors influencing plasma prothrombin in newborn infant ; antepartum and neonatal ingestion of vitamin K concentrate. (Hellman, Shettles). Ibid. 65 : 419. Nov. '39.

(101) Factors influencing plasma prothrombin in newborn infant ; study of vitamin activity of various naphtoquinone derivatives. (Hellman, Moore, Shettles). Ibid 66 : 379. '40.

(102) Failure of excess vitamin to heal encephalomalacia of chicks (Mason). Proc. Exper. Biol. & Med. 41 : 50. May '39.

(103 Fat soluble vitamin requirements of chicks (Mc Farlane and oth.) Biochem. J. 25 : 358 (I) '31.

(104) Fistule biliaire prolongée ; étude biologique (Decourt, Guillaumin, Verne, Tardieu). Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris. N° 22 : 981. 23 Juin 1939.

(105 For pedatrician, with special reference to physiologic hypoprothrombinemia of newborn infants ; critical review (Grossman). J. Pediat. 16 : 239. Feb. '40.

(106) Further observations on use of vitamin K in prevention and control of hemorrhagic diathesis in cases of jaundice. (Butt, Snell, Osterberg). Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 13 : 753. Nov. 30, '38.

(107) ;Further studies on the antihemorrhagic vitamin (Almquist). J. Biol. Chem. 120 : 635. Sept. 1937.

(108) Hemorrhage in jaundice (Illingworth). Med. Chir. Soc. Edinburgh p p. 32 : 40. '38.-'39 ; in Edinburg M. J. March '39. Lancet 1 : 1031. May 6, '39.

(109) Hemmorrhage of the newborn ; treatment by direct transfusion of blood. (Lespinasse, Fisher). Surg. Gnc. and Obst. 12 : 40. '11.

(110) ;Hemorrhagic diathesis of newborn and its relation to vitamin K (Koller, Fiechter). Schweiz. Med. Wehnschr. 70 : 136. Feb. 17, '40.

(111) Hemorrhagic diathesis of newborn; further observations concerning prevention and treatment (Waddell, Lawson). J.A.M.A. 11 : 1416, Oct. 26, '40.

(112) Hemorrhagic diseases due to coagulation defects (A. J. Quick) Wisconsin M. J. 39 : 517. July '40.

(113) Hemorrhagic diseases due to defects in coagulation mechanism of blood. Classification based on recently published studies. (A. J. Quick). Am. J.M. Sc. 199 : 118. Jan. '40.

(114) ;Hemorrhagic disease of dietary origin in chick. (Almquist, Stokstad). J. Biol. Chem. 11 : 105. Sept. '35.

(115) Hemorrhagic disease ; Septicemia, Melaena Neonatorum and hepatic cirrhosis. (Whipple). Arch. Int. Med. 9 : 365. March '12.

(116) Hemorrhagic tendency associated with prothrombin deciency and its treatment with vitamin K and bile. (Townsend, Mills). Canad. M. A. J. 42 : 541. June '40.

(117) Hemorrhagic tendency in jaundice with special reference to treatment. (Snell). Tr. West. J. A. 48 : 136. '39.

(118) ;Hippuric acid test as means for determining hepatic function. (A.J. Quick) Acta Med. Scandinav. 104 : 216. '40.

(119) Hydro, oxido and other derivatives of vitamin K1 and related conpounds (Tischler, Fieser, Wendler). J. Am. Chem. Soc. 62 : 2866. Oct. '40.

(120) In hemorrhagic disease of infants and children (Kugelmass). Am. J. Clin. Path. 10 : 673. Oct. '40.

(121) In hemorrhagic disease of newborn infant (Snelling). J. Pediat 17 : 615. Nov. '40.

(122) In human pathology (Dam, Glavind) Ugesk f. Laeger 100 : 248 March '38. Lancet I : 720. March 26, '38.

(123) In obstetric (Douglas). Bull. School Med. Univ. Maryland. 24 : 217. April '40.

(124) In obstetrics ; revew of one years's experience (Hellman and oth). Am. J. Obst. and Gynec. 40 : 844. Nov. '40.

(125) In obstructive jaundice (Hedenstedt). Nord. Med. (Hygiea) 6 : 789. April '40.

(126) In plant (Dam, Glavind). Biochem. J. 32 : 485. March '38.

(127) In prenatal . prevention and postnatal treatment of hemorrhagic disease of newborn (Kugelmass). Arch. Dis. Childhood. 15 ; 97. June 1940.

(128) In preoperative treatment of obstructive jaundice (L. A. and V. L. Stevenson) Rocky Mountain M. J. 37 : 209. March '40.

(129) In pseudo-hemophilia hepatica of childhood (Kugelmass). Internat. Clin. 4 : 84. Dec. '39.

(130) Inactivation by ligth (Mac Corquodale and oth). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 40 : 482. March '39.

(131) Intramuscular injection (Cheney). J. Lab. and Clin. Med. 24 : 919. June '39.

(132) Intravenous use of 2-methyl-1,4-naphtoquinone in hypoprothrombinemia ; clinical observations (Norcross, Mc Farland). J.A.M.A. 115 : 2156. Dec. 21, '40.

(133) In treatment of hemorrhagic retinitis ; preliminary report (Burch, Meade) Minnesota Med. 22 : 32. Jan. '39.

(134) Isolation of crystalline compound with vitamin K activity (Thayer, Mac Corquodale, Binkley, Doisy). Science 88 : 243. Sept. 9, '38.

(135) Isolation of vitamin K as a choleic acid (Almquist, Klose). J. Am. Chem. Soc. 61 : 745. March '39.

(136) Isolation of vitamin K1 (Binkley, Mac Corquodale, Thayer, Doisy). J. Biol. Chem. 130 : 219. Sept. '39.

(137) Isolation of vitamin K2 (McKee and oth.) J. Biol. Chem. 131 : 327. Nov. '39.

(138) Isolierung des vitamins K in Hochgereignig-

ter Form. (Dam, Geiger, Karrer). Helvet. Chim. Acta, 22 : 310. March '39.

(139) Lack of vitamin K in normal and sick infants (Dam, Tage-Hansen, Plum) Lancet 2 : 1157. Dec. 2, '39.

(140) Liver and biliary tract; review for 1938. (Greene, Hotz). Arch. Int. Med. 63 : 778. April '39.

(141) Liver influence on utilization of vitamin K (Bollman, Butt, Snell). J.A.M.A. 115 : 1087. Sept. 28, '40.

(142) Metabolism of vitamin K and role of liver in production of prothrombin in animals. (Lord, Andrus, Moore). Arch. Surg. 41 : 585. Sept. '40.

(143) Microprothrombin test with capillary whole blood ; a modification of Quick's quantitative method (Kato). Am. J. Clin. Path. 10 : 147. Feb. '40.

(144) Mode of action (Dam, Glavind, Lewis, Tage-Hensen). Skandinav. Arch. f. Physiol. 79 : 121, 1938.

(145) Natural vitamin K and synthetic vitamin K1 (Ansbacher, Fernholz, Mac Phillamy). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 42 : 655. Nov. '39.

(146) Nature of bleeding in jaundice (relation to prothrombin deficiency and vitamin K) (Quick) J.A.M.A. 110 : 1658. May 14, '38.

(147) Nature of by-product in synthesis (Tishler, Fieser, Wendler). J. Am. Chem; Soc. 62 : 1982. Aug. '40.

(148) Nature of factor concerned in loss of blood coagulation of bile fistula rats. (Greaves, Schmidt). Proc. Soc. Eexper. Biol. & Med. 37 : 43. Oct. '37.

(149) Nature of factor which is concerned in loss of blood coagulability of bile fistula and jaundiced rats. (Greaves). Am. J. Physiol. 125 : 423. March '39.

(150) Nature of hemorrhagic disease of newborn. Delayed restoration of prothrombin level (Quick, Grossman). Am. J. Med. Sc. 199 : 1. Jan. '40.

(151) Newer views on hemorrhagic tendency in jaundice and on vitamin K. (Stevens). J. Med. 21 : 387. Nov. '40.

(152) New observations on deficiency of chick (Ansbacher). Science, 88 : 221. Sept. 2, '38.

(153) ;New type of deficient diets (Ansbacher). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 44 : 248. May '40.

(154) Nouvelle vitamine anti-hémorragique ; revue (Minz). Probl. Aliment. 1 : 45. Sept-Oct. 1937.

(155) Nouvelle vitamine (Pagniez, Varay). Presse Med. 45 : 1486. 23 Oct. 37.

(156) Nutritional deficiency causing gizzard erorions in chicks. (Almquist, Stokstad). Nature 137 : 581. April 4, '36.

(157) Nutritional deficiency in man (Scarborough). Lancet 1 : 1080, June 15, '40.

(158) ;Nutritional deficiency of vitamin K in man (Kark, Robert, Lozner) Lancet, 2 : 1162. Dec. 2, 1939.

(159) Occurence and chemical nature of vitamin K (Dam, Henrik, Shönheyder). Biochem. J. 30 : 897. May '36.

(160) On the constitution of vitamin K1 (Mac Corquodale and oth). J. Am. Chem. Soc. : 1928, July '39.

(161) On the etiology of the hemorrhagic disease of the newborn (Gelston). Am. J. Dis. Child. 22 : 351. Oct. '21.

(162) Oral and intra musculare administration of vitamin K in hemorrhagic diathesis of obstructive jaundice (Butt, Snell, Osterberg). J.A. M.A. 113 : 879, March 4, '40.

(163) Oral and parenteral toxicity of vitamin K1, phtiocol and 2-méthyl-1,4-naphtoquinone. (Molitor, Robinson). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 43 : 125. Jan. '40.

(164) Parenteral administration of water soluble compound with vitamin K activity : 4-amino-2-méthyl-1-naphtol hydrochloride. (Anderson, Karabin, Udesky, Seed). Arch. Surg. 41 : 1244. Nov '40.

(165) Pathology of Sweet Clover disease in cattle (Roderick). J. Am. Vet. M. A. 74 : 314, Feb. '29.

(166) Pharmacologic observations on tetrasodium 2 - methyl - 1,4 - naphtohydroquinone diphosphoric acid ester (Foster). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 45 : 412. Oct. '40.

(167) Phtiocol. Therapeutic effect in treatment of hypoprothrombinemia associated with jaundice. Preliminary report (Butt, Snell, Osterberg). Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 14 : 497. Aug. 9, '39.

(168) Physiochemical concentration (Riegel, Schweitzer, Smith). J. Biol. Chem. 129 : 495. Aug. '39.

(169) Place in hemorrhagic disease (role of prothrombin) Greer) Texas State J. Med. 36 : 218. July '40.

(170) Plasma prothrombin and bleeding tendency with special reference to jaundiced patients and vitamin K therapy (Scanlon and oth). J. A.M.A. 112 : 1898. May 13, '39.

(172) Plasma prothrombin (Brinkhous). Medicine 19 : 329, Sept. '40.

(173) Plasma prothrombin. Effect of partial Hepatectomy (Warner) J. Exper. Med. 68 : 831. Dec. 1938.

(174) Plasma prothrombin, effects of vitamin K in patients with liver or biliary tract disease (Pohle, Stewart). J. Clin. Investifation. 19 : 365. March '40.

(175) Plasma prothrombin level in normal infancy and in hemorrhagic disease of the newborn (Smith and oth). Am. J. Med. Sc. 193 : 475. April '37.

(176) Possible avitaminosis produced in mice by dietary means (Murphy). Science 89 : 203. March 3, '39.

(177) Possible effects of vitamin K on prothrombin and clotting time in newly born infants (Waddell, Guerry, Bray, Kelly). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 40 : 432. March '39.

(178) Potencies of vitamin K1 and of 2-methyl-1,4-naphtoquinone (Thayer, McKee, Binkley, Doisy). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 44 : 585. June '40.

(179) Pratical application of hepatic function determinations ; prothrombin level and vitamin therapie (Feder). South. Med. & Surg. 102 : 347. July '40.

(180) Pre and post-operative administration to patients having jaundice (Butt, Snell, Ostergerg) J.A.M.A. 113 : 383. July 29, '39.

(181) Pre and post-operative use in cases of prothrombin deficiency (Butt). S. Clin. North America 20 : 1203. Aug. '40.

(182) Presence of prothrombin and thromboplastin in blood platelets (Bayne-Jones, Stanhope). Am. J. Physiol. 30 : 74. '12.

(183) Present aspects in therapeutics (Dutra de Oliveira). Reve de cir. de Sao Paulo 6 : 29. July 1940.

(184) Present status (Larson) West. J. Surg. 48 : 352. June '40.

(186) Production of « prothrombin deficiency » and response to vitamins A, D and K (Elliott, Isaacs, Ivy). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 43 : 240. Feb. '40.

(185) Problem in coagulation of blood. « Sweet Clover disease of cattle ». (Roderick). Am. J. Physiol. 96 : 413. Feb. '31.

(187) Progress made in our knowledge of vitamin D and more recently recognized vitamins. Internat. M. Digest. 36 : 120. Feb. '40.

(188) ;Progressive obstructive jaundice (Carr, Foote) Arch. Surg. 29 : 277. Aug. '34.

(189) Properties of antihemorrhagic vitamin (Klose, Almquist, Mecchi). J. Biol. Chem. 125 : 681. Oct. '38.

(190) Properties, distribution and clinical importance ; preliminary report (Snell).J.A.M.A. 112 : 1457. April 15, '39.

(191) Prophylactic and curative effect in hemorrhagic disease of newborn ; hypoprothrombinemia hemorrhagica neonatorum (preliminary report). (Nygaard) Acta Obst. & Gynec. Scandinav. 19 : 361. '39.

(192) Prothrombin of bank blood (Rhoads, Panzer) J.A.M.A. 11 : 309. Jan 28, '39.

(193) Prothrombin changes in banked blood (Ziegler, Osterberg, Hovig). J.A.M.A. 114 : 1341. April 6, '40.

(194) Prothrombin concentration in newborn (Quick, Grossman). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 41 : 227. May '39.

(195) ;Prothrombin content in course of Schönlein-Henoch's purpura ; methyle derivatives of naphtoquinone in therapy (Hoet, Van Vyne). Acta Brev.Neerland 10 122. '40.

(196) Prothrombin deficiency as cause of hemorrhagic diathesis in newborn, prophylaxis and therapy (Nygaard). Nord. Med. 7 : 1535. Sept. 14, '40.

(197) Prothrombin deficiency and the bleeding tendency in liver injury (chloroform intoxication) (Smith, Warner, Brinkhous). J. Exper. Med. 66 : 801. Dec. '37.

(198) Prothrombin deficiency and effects of vitamin in obstructive jaundice and biliary fistula Stewart). Ann. Surg. 109 : 588 April '39.

(199) Prothrombin deficiency and dietary factors (Warner, Brinkhous, Smith). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 37 : 628. Jan. '38.

(200) Prothrombin deficiency, the cause of bleeding in Bile Fistula Dogs (Hawkins, Brinkhous). J. Exper. Med. 63 : 795. June '36.

(201) Prothrombin deficiency and bleeding tendency in obstructive jaundice and in biliary fistula ; effect of feeding bile and alfalfa (vitamin K) (Brinkhous, Smith, Warner). Am. J.M. Sc. 196 : 50. July '38.

(202) Prothrombin deficiency and vitamin K in newborn period (Thompson). J. Tennessee M. A. 33 : 218. June '40.

(203) Prothrombin in chickens (Schönheyder). Am. J. Physiol. 123 : 349. Aug. '38.

(204) Prothrombin in hemophilia and in obstructive jaundice (Quick). J. Biol. Chem. 109 : Ixxiii. May '35.

(205) Prothrombin levels and synthetic vitamin K in obstructive jaundice of rats (Flynn, Warner). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 43 : 190. Jan '40.

(206) Prothrombin in newborn infant, relationship to maternal dietary intake (Kove, Siegel). J. Pediat. 17 : 448. Oct. '40.

(207) Prothrombin. Simplified method of estimation. (Fullerton). Lancet 2 : 195. Aug. 17, '40.

(208) Prothrombin in preserved blood (Quick). J.A. M.A. 114 : 1342. April 6, '40.

(209) Prothrombin test and vitamin treatment for bleeding tendency in jaundiced patients (Olson). J. Iowa M .Soc. 29 : 103. March '39.

(210) Prothrombin and vitamin K therapy (Stewart, Rourke) New England J. Med. 221 : 403. Sept. 14, '39.

(211) Prathrombin, vitamin K and bile salts (R. Lebeau). J. de l'Hôtel-Dieu de Montréal 9 : 251, July. - Aug. '40.

(212) Purification of the antihemorrhagic vitamin (Almquist). J. Biol. Chem. 114 : 241. May '36.

(213) Quantitative biologic assay (Ansbacher) J. Nutrution 17 : 303. April '39.

(214) Quantitative biologic assay ; application to several quinone compounds (Dam). Proc. Soc. Eexper. Biol. & Med. 42 : 663. Nov. '39.

(215) Quantitative study on blood clotting : Prothrombin fluctuations under experimental conditions. (Warner, Brinkhous, Smith). Am. J. Physiol. 114 : 667. Feb. '36.

(217) Quinones having vitamin K activity (Fieser and oth.) J. Am. Chem. Soc. 61 : 1925. July, '39.

(218) Recovery from anemia caused by deficient diet (Thayer, McKee, Mac Corquodale, Doisy). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 37 : 417. Nov. '37.

(219) Reduced blood coagulation time by injection of sterol extract of liver (Lichtman, Chambers) Science 88 : 358. Oct. 14, '38.

(220) Recent developpements in surgery of obstructive jaundice, with special reference to risk of hemorrhage (Honyman Gillespie lecture). (Illingworth). Edinburgh M.J. 46 : 762. Dec. '39.

(221) — Recent research (Becker). J. Am. Dietet. A. 16 : 16. Jan. '40.

(222) Relation to hemorrhagic tendency in obstructive jaundice with report on cerophyl as source of vitamin (Rhoads) Surgery 5 : 794. May '39.

(223) Report on value of Ivy bleeding time test and use of viosterol in cases of obstructive jaundice (Boys, Floyd). Surgery 2 : 817. Dec. '37.

(224) Requirement of rat (Greaves). Am. J. Physiol. 125 : 429. March '39.

(225) Requirement of some different species of animals (Dam, Schönheyder, Lewis). Biochem. J. 31 : 22. Jan. '37.

(226) Response of plasma prothrombin to vitamin substitute therapy in cases of hepatic disease (Allen, Julian). Arch. Surg. 41 : 1363. Dec. '40.

(227) Review of vitamin K and role of phtiocol in exerting its antihemorrhagic activity. Northwest Med. 39 : 54. Feb. '40.

(228) Revue (Lereboullet). Paris Med. 1 : 241. Mai (18-25), '40.

(229) Role in etiology prevention and treatment of hemorrhage in newborn infant (Waddell, Guerry). J. Pediat. 15 : 802. Dec. '39.

(230) Role in etiology prevention and treatment of hypoprothrombinemia and hemorrhagic diathesis of newborn (Waddell, Guerry). South. M.J. 33 : 974. Sept. '40.

(231) Role played by bile in absorption of vitamin D in the rat (Greaves and Schmidt). J. Biol. Chem. 102 : 101 Sept. '33.

(232) Role in prevention of hemorrhage arising from diseases of biliary tract (Butt). S. Clin. North. America 19 : 891. Aug. '39.

(233) Simple bedside test (of prothrombin time) for control of therapy (Ziffren, Owen, Hoffman, Smith). Am. J. Clin. Path. Tech. Supp. 4 : 13. Jan. '40.

(234) Simple compounds with vitamin K activity (Ansbacher, Fernholz). J Am. Chem. Soc. 61 : 1924. July '39.

(235) Spontaneous hemorrhage in the newborn (Schloss, Commiskey). Am. J. Dis. Child. 1 : 276. April '11.

(236) Studies on the mode of action of vitamin K (Dam, Henrik). Biochem. J. 30 ; 1075. June '36.

(237) Studies on the mode of action of vitamin K (Dam, Henrik). Scandinav. Arch. f. Physiol. 79 : 121. Aug. '38.

(238) Studies with a new method for determining the coagulation time of the blood in the newborn (Rodda) Am. J. Dis. Child. 19 : 269. April '20.

(239) Study of coagulation defect in hemophilia and jaundice (Quick, Stanley-Brown, Margaret, Brancroft) Am. J. M. Soc. 190 : 501. Oct. '35.

(240) Summary of clinical studies (Tage-Hansen). J.A.M.A. 113 : 1875. Nov. 18, '39.

(241) Supplementary report Snell, Butt). J. A. M. A. 113 : 2056. Dec. '39.

(242) Symposium on fluid and electrolyte needs of surgical patient ; (Rhoads) Am. Surg 112 : 568 Oct. '40.

(243) ;Symposium on hemorrhagic diathesis in cases of jaundice, relation to vitamin deficiency, preliminary report (Snell). Proc. Staff Meet, Mayo Clin. 13 : 65. Feb. 2, '38.

(244) Symptomatic hemorrhagic syndrome in mechanical jaundice and in hepatic dysfunction as expression ol lack of antihemorrhagic vitamin complex ; experimental and clinical study, with special reference to pathogenic mechanism of avitaminosis (Stefanini). Arch. per le sc. med. 69 : 177. March '40.

(245) Synthesis of antihemorrhagic vitamin by bacteria (Almquist, Pentler, Mecchi). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 38 ; 336. April '38.

(246) Synthesis of antihemorrhagis compounds (Fieser and oth.) J. Am. Chem. Soc. 61 : 1926. July '39.

(247) Synthesis of antihemorrhagic vitamin (Makino Mari) Ztschr f. Physiol. Chem. 263 : 80. '40.

(248) Synthesis of vitamin K1 (Fieser) Science 91 : 31 Jan. 12, '40.

(249) Synthetic vitamin in treatment of hypoprothrombinemia (Kark, Souter) Lancet 1 : 1149. June 29, 40.

(250) Taux de la prothrombine dans le sang maternel et dans le sang foetal au moment de l'accouchement. Portes, Varangot. Compt. Rend. Hebd. des Séances Acad. Sci. 27 Jan. '41.

(251) ;Temps de la coagulation du plasma mesuré par procédé photométrique. (A. Dreyfus, P. Meunier). C.R.S.B. 132 : 439. '39.

(252) Temps de coagulation du sang étudié par méthode optique (Lian, Frumusan, Sassier). Le Sang : 817. 1939.

(253) Theoretic and practical consideration (Warner). Internat. Clin. 2 : 92. June '40.

(254) ;Therapeutic experiences in prothrombin deficiency diseases in infants. (Hauser). Ann. Paediat. 155 : 325. Spet. '40.

(255) Therapeutic use for hemorrhage in hepatic (jaundice) patient ; amount of prothrombin in blood. (Hemorragies des hépatiques. Taux de prothrombine et Vitamine K.) Caroli, H. et B. Lavergne, Bose). Paris Med. 2 : 75. July 13, '39.

(256) Therapy of case of tropical sprue : preliminary report (Hult) Nord. Med. (Hygiea) 3 : 2428. Aug. 5, '39.

(257) Therapy of hemorrhagic metropathy (Brennecke-Schroeder's disease) case (A. Miranda) Hospital, Rio de Janeiro, 18 : 305. Aug. '40.

(258) Transfusion for jaundiced patients (Judd, Snell Hoerner) J.A.M.A. 105 : 1653. Nov. 23 '35.

(259) Treatment of hemorrhage in newborn. Internat. M. Digest. 37 : 315. Nov. '40.

(260) Treatment of hemorrhagic diathesis in obstructive jaundice (Koller) Zentralbl. f. Chir. 66 : 1949. Sept 2, '39.

(261) Treatment of hemorrhagic diathesis (Townsend). J.A.M.A. 113 : 1518. '39.

(262) ;Treatment of hemorrhagic disease of newborn (Nygaard) Ibid : 2278.

(263) Treatment of hemorrhagic tendency in jaundice (Snell, Butt, Osterberg) Am. J. Digest. Dis. 5 : 590. Nov. '38.

(264) Treatment of hypoprothrombinemia hemorrhagica neonatorum (h. disease of newborn) Poncher, Kato) J.A.M.A. 115 : 14, July 6, '40.

(265) Treatment of hypoprothrombinemia ; use of various synthetic compounds exibiting antihemorrhagic activity (vitamin K1 activity) (Butt Snell, Osterberg, Bollman). Proc. Staff Meet, Mayo Clin. 15 : 69. Jan. 31, '40.

(266) Treatment of hypoprothrombinemia with syn-

thetic vitamin K1 ; two cases (Frank, Hurwitz, Seligman) New England J. Med. 221 : 975. Dec. 21, '39.

(267) Treatment of prothrombin deficiencies (Rhoads) Internationat. Clin. 1 : 209. March '40.

(268) Ueber die klinische Wirksamkeit von Naphtochinon derivatin (Vitamin K-Wirkung) (Koller) Schweiz. Med. Wchnschr. 69 : 1159. Nov. 11. 1939.

(269) Ultraviolet absorption of vitamins K1, K2 and related compounds (Ewing, Vandenbelt, Kam) J Biol. Chem. 131 : 345. Nov. '39.

(270) Use in functional uterine bleeding (Stallworth) Mississipi Doctor 17 : 678. May '40.

(271) Use in hemorrhagic diseases (Bussey) Dallas M. J. 25 : 97. Aug. '39.

(272) Use of 2-methyl-1,4-naphtoquinone in treatment of prothrombin deficiency in patients (Rhoads, Fliegelman). J.A.M.A. 114 : 400. Feb. 3, '40.

(273) Use of instramuscular injections ;of 2-methyl-1,4-naphtoquinone in treatment of prothrombin deficiencies with note on role of liver in response to this and other substances with vitamin K activity (Andrus, Lord) Ann. Surg. 112 : 783, Oct. '40.

(274) Use of synthetic preparation (2-methyl-1,4-naphtoquinone) in combatting hypoprothrombinemia with report of case (Norcross) Lahey Clin Bulle. 2 ; 28. July '40.

(275) Use of vitamin and bile in treatment of hemorrhagic diathesis in case of jaundice (Butt, Snell, Osterberg) Proc. Straff. Meet., Mayo Clin. 13 : 74. Feb. 2, '38.

(276) Use of vitamin and bile salts in prevention and control of hemorrhagic diathesis in obstructive jaundice ; preliminary report (Townsend, Mills). Canad. M.A.J. 41 : 111. Aug. '39.

(277) Vitamin activity of synthetic Phtiocol (Fernholz, Ansbacher) Science 90 : 215. Sept. 1, '39.

(278) Value in hemorrhagic diseases (Mendonça, Barros) Rev. Clin. de Sao Paulo 7 :88, March, 1940.

(279) Vitamin K and formation of prothrombin (Jorpes) Nord. Med. (Hygeia) 6 : 933. May 18, '40.

(280) Vitamin K and its clinical application (Stone) Tri-State M. J. 12 : 2565. Sept. '40.

(281) Vitamin K and prothrombin ; present status in medicine (Galan Conesa). Bol. Soc. Cubana de Pediat. 11 : 33. Jan. '39.

(282) Vitamin K; chemical nature. J.A.M.A. 113 : 417. 1939.

(283) Vitamin K in human pathology (Dam, Henryk) Lancet 1 : 720. March 26, '38.

(284) Vitamin K in the plant (Dam). Biochem. J. 32 : 485. March '38.

(285) Vitamine K, Taux de Prothrombine Sanguine chez la mère et le nouveau-né. A. Laffont et R. Bourgarel. Communication à la Soc. d'Obs. et Gynec. Juin '41.

(286) Vitamin K (Treatment of bleeding tendency in obstructive jaundice) (Mc Nealy) Illinois Med. J. 78 : 123. Aug. '40.

(287) Vitamins A and C in chicks during period of K avitaminosis. (Tomaszewski, Engel) Ztschr. f. Vitamin forsch. 9 f 238. '39.

(288) Water - soluble antihemorraghic compounds. (Ansbacher, Fernholz, Dolliver). Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 43 : 652, April '40.

Nous venons de prendre connaissance de la publication de R Cachera. Les syndromes hemorragiques par trouble de la coagulation du sang. Essai de classification. Paris Med. 20 Mai '41.

V U

Le Président de Thèse,

A. LAFFONT.

Le Doyen,

J. LEBON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Alger, le 17 Juin 1941.

Le Recteur,

G. HARDY.

Table des Matières

INTRODUCTION 21

HISTORIQUE 23

LE PHENOMENE DE LA COAGULATION DU SANG 31

LA NATURE CHIMIQUE DE LA VITAMINE K 39

L'EXPERIMENTATION BIOLOGIQUE DE LA VITAMINE K 49

Physiologie et physio-pathologie de la vitamine K 54

L'EVALUATON DE LA VITAMINE K 63

Les unités 65

Méthode de Quick 69

Méthode de Ziffren 71

Méthode de Dam et Glavind 72

Méthode de G. Cheney 74

Méthode de P. Meunier 75

Modifications apportées à la méthode de Quick au cours de nos recherches 76

LA VITAMINE K EN CLINIQUE HUMAINE 79

Taux de la Prothrombine et action de la Vitamine K dans les hémorragies des hépatiques 83

Taux de la prothrombine et action de la Vitamine K chez le nouveau-né normal ou en état d'hémorragie 99

Recherches personnelles 110

CONCLUSIONS 119

BIBLIOGRAPHIE 125